

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktorin: Prof. Dr. med. Carla Nau

Messung der venösen Sauerstoffsättigung in den ableitenden
zerebralen Gefäßen im Oxygenierungs- und Perfusionsmodell

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Dipl.-Ing. (FH) Klaas Rackebrandt M.Sc.

aus Bremerhaven

Lübeck 2016

1. Berichterstatter: **Prof. Dr. med. Hartmut Gehring**
2. Berichterstatter: **Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Salaheldien Mohamed**

Tag der mündlichen Prüfung: **02.11.2016**

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den **02.11.2016**

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abkürzungen und Symbole	VI
Formelzeichen.....	X
1. Einleitung	1
1.1 Motivation.....	6
2. Ziele, Hypothesen und Fragestellungen	8
2.1 Konkrete Hypothesen.....	9
2.2 Konkrete Fragestellungen	10
2.3 Methodische Gliederung der Arbeit	11
3. Grundlagen	14
3.1 Medizinische Grundlagen.....	14
3.1.1 Anatomie.....	14
3.1.2 Physiologie	19
3.1.3 Bewertung alternativer Verfahren	23
3.2 Grundlagen der Gewebeoptik	26
3.2.1 Wechselwirkungen zwischen Licht und biologischem Gewebe	26
3.2.2 Optische Eigenschaften biologischer Gewebe.....	32
3.2.3 Messung optischer Eigenschaften	36
3.2.4 Simulation der Lichtausbreitung in biologischem Gewebe.....	42
3.3 Nahinfrarotspektroskopie	45
3.3.1 Medizinische Anwendungsgebiete.....	45
3.3.2 Klassifizierung funktioneller nahinfrarotspektroskopischer Verfahren und Algorithmen.....	45
3.3.3 Instrumentierung	49
3.4 Referenzsysteme	54
3.4.1 Diskontinuierliche Referenzsysteme	54
3.4.2 Kontinuierliche Referenzsysteme	57
3.5 Zusammenfassung.....	58
4. Material und Methodik	60
4.1 Simulation	63
4.1.1 Generation 1 – Finite-Elemente-Methode	63
4.1.2 Generation 2 – Monte-Carlo-Methode	67

4.2 Modellaufbau.....	69
4.2.1 Phantom- und Perfusionslösungen.....	69
4.2.2 Labormodell I.....	72
4.2.3 Labormodell II.....	75
4.3. Sensorentwicklung.....	83
4.3.1 Sensorgeneration I.....	84
4.3.2 Sensorgeneration II.....	86
4.3.3 Sensorgeneration III.....	89
4.4 Messphasen.....	91
4.4.1 Messphase I.....	91
4.4.2 Messphase II.....	95
4.5 Statistische Methoden.....	101
4.5.1 Evaluierung des Labormodells I – Phantomlösungen I und II sowie Perfusionslösung I.....	102
4.5.2 Evaluierung des Labormodells II – inklusive Perfusionslösung II....	103
4.5.3 Auswertung der Sensordaten der Messphasen I und II.....	104
5. Ergebnisse.....	108
5.1 Simulation.....	110
5.1.1 Generation 1 – Finite-Elemente-Methode.....	110
5.1.2 Generation 2 – Monte-Carlo-Methode.....	114
5.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerung zur weiteren Bearbeitung.....	116
5.2 Modellaufbau.....	118
5.2.1 Beurteilung der optischen Eigenschaften der Phantomlösungen I, II und der Perfusionslösung I anhand des Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbaus ..	118
5.2.2 Abstand der Hautoberfläche zum Zielgefäß (Sinus sigmoideus)	121
5.2.3 Stabilität und Reproduzierbarkeit des Labormodells II.....	122
5.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen für die weitere Bearbeitung.....	123
5.3 Messphasen.....	124
5.3.1 Generation 1 – Messphase I.....	125
5.3.2 Generation 2 – Messphase II.....	131
5.4 Generation 3 – Sensorgeneration III.....	144

6. Diskussion	146
6.1 Applikationsort und klinische Relevanz des Messparameters.....	147
6.2 Bewertung des verwendeten physikalischen Verfahrens	148
6.2.1 Limitierungen des Verfahrens	148
6.2.2 Gegenüberstellung mit der zerebralen Oxymetrie	148
6.2.3 Gegenüberstellung mit der jugularvenösen Oxymetrie	149
6.2.4 Gegenüberstellung mit einem weiteren NIRS Verfahren	149
6.3 Simulationsmethoden.....	151
6.4 Labormodell	154
6.5 Sensorsystem	158
6.6 Generelle Aspekte.....	161
6.7 Weiterführende Ansätze.....	162
Zusammenfassung	XIII
Quellenverzeichnis	XV
Abbildungsverzeichnis.....	XXXII
Tabellenverzeichnis.....	XXXVIII
Formelverzeichnis	XLI
Anhang A – Technische Daten.....	XLIII
A1 – Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbau	XLIII
A2 – Spektrometereinheit.....	XLV
A3 – Weiterverarbeitende Hardware	XLVI
A4 – Labormodell	XLVIII
Anhang B – Elektronische Schaltpläne	XLIX
Anhang C – Versuchsprotokoll	LIV
Anhang D – Software	LV
Anhang E – Anforderungsprofil	LVI
Danksagung	LXI
Lebenslauf.....	LXII
Publikationsliste.....	LXIV
Zeitschriftenbeiträge.....	LXIV
Konferenzbeiträge	LXVI

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen und Symbole

Abkürzung / Symbol	Beschreibung	Einheit
3D	Dreidimensional	
A.	Arteria	
ADC	Analog-Digital-Konverter, Analog-Digital-Converter	
APD	Avalanche Photodiode	
AvDO ₂	Arterio-jugularvenöse Sauerstoffdifferenz	
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent	
C++	Programmiersprache	
Ca ⁺⁺	Calcium	<i>mmol·l⁻¹</i>
CaO ₂	Arterieller Sauerstoffgehalt	<i>ml·dl⁻¹</i>
CBF	Zerebraler Blutfluss, Cerebral Blood Flow	<i>ml·100·g⁻¹·min⁻¹</i>
CCD	Ladungsgekoppeltes Bauteil, Charge-Coupled Device	
CI 95 %	Konfidenzintervall auf einem 95 % Niveau, con- fidence interval 95 %	
CMRO ₂	Zerebraler Sauerstoffumsatz, Cerebral Metabolic Rate of O ₂	
COHb	Carboxyhämoglobin	
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck, Cerebral Perfusion Pressure	
CPU	Prozessor, Central Processing Unit	
CSF	Liquor cerebrospinalis, Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit, Cerebrospinal Fluid	
CT	Computertomographie	
CvO ₂	Venöser Sauerstoffgehalt	<i>ml·dl⁻¹</i>

Abkürzung / Symbol	Beschreibung	Einheit
CVR	Gefäßwiderstand, Cerebrovascular Resistance	
CW	Kontinuierliche Anwendung, continuous wave	
C _x O ₂	Sauerstoffgehalt	<i>ml·dl⁻¹</i>
D-UBK-Aufbau	Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbau	
DA	Diffusionsapproximation	
DDR3	Klassifikation Arbeitsspeicher, Double Data Rate 3	
Deox. Periode	Deoxygenierungsphase	
DO ₂	Sauerstoffangebot	<i>ml·min⁻¹</i>
DPF	Differential Pathlength Factor	
FD	Frequenzbasiert, Frequency Domain	
FEM	Finite-Elemente-Methode	
fNIRS	Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie, functional Near-Infrared Spectroscopy	
Glu	Glucose	<i>mg·dl⁻¹</i>
GPU	Grafikprozessor, Graphic Processing Unit	
Hb	Hämoglobin	
HbO ₂	Oxyhämoglobin, oxygeniertes Hämoglobin	%
HDD	Festplatte, Hard Disk Drive	
HHb	Desoxyhämoglobin, deoxygeniertes Hämoglobin	
Hkt	Hämatokrit	%
HZV	Herzzeitvolumen	<i>l·min⁻¹</i>
IAD	Inverse Adding-Doubling	
ICP	Intrakranieller Druck, intracranial pressure	<i>mmHg</i>
InGaAs	Indium - Gallium - Arsenid	
K ⁺	Kalium	<i>mmol·l⁻¹</i>
Layer 1+2	Abbildung der Schichten Kopfschwarte und Schädelknochen als Flüssigphantom	
Layer 3	Flüssigkeit innerhalb des simulierten Zielgefäßes	

Abkürzung / Symbol	Beschreibung	Einheit
Layer 4	Abbildung des Gehirns als Flüssigphantom	
LD	Laserdiode	
LED	Leuchtdiode, Light Emitting Diode	
LNA	Rauscharmer Verstärker, Low Noise Amplifier	
MAP	Mittlerer arterieller Druck, Mean Arterial Pressure	
MBLL	Modifiziertes Lambert-Beersches Gesetz, Modified Beer-Lambert Law	
MCM	Monte-Carlo-Methode	
MethHb	Methämoglobin	%
MMC	Mesh-based Monte Carlo - Simulationssoftware	
MRT	Magnetresonanztomographie	
MD	Multi-Distance	
N	Anzahl an Versuchstagen	
n	Anzahl an Messungen	
N ₂	Stickstoff	
Na ⁺	Natrium	<i>mmol·l⁻¹</i>
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie	
NiSvO ₂ 1.0, 2.0	Entwickelter Sensor zur Detektion der venösen Sauerstoffsättigung in den Versionen 1.0, 2.0	
O ₂	Sauerstoff	
OD	Optische Dichte	
Ox. Periode	Oxygenierungsphase	
PCB	Leiterplatte, Printed Circuit Board	
pCO ₂	Kohlenstoffdioxid Partialdruck	<i>mmHg</i>
PD	Photodiode	
PD _x	Sensorsignal der Phase Validierung I berechnet nach Gleichung (4.1)	
pH	pH-Wert	
PMT	Photomultiplier	

Abkürzung / Symbol	Beschreibung	Einheit
pO ₂	Sauerstoff Partialdruck	<i>mmHg</i>
PVC	Polyvinylchloridbasis	
RAM	Arbeitsspeicher, Random Access Memory	
RBC	Robin Boundary Condition	
RefsO ₂	Sauerstoffsättigung des Referenzverfahrens (CO-Oxymetrie)	
RTE	Strahlungstransportgleichung, Radiative Transfer Equation	
SctO ₂	Gewebesättigung, Cerebral Tissue Oxygen Sat- uration (FORE-SIGHT)	%
s	Standardabweichung	
SDS	Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor, Source-Detector-Separation	<i>mm</i>
tHb	Hämoglobin-Gesamtkonzentration	<i>g·dl⁻¹</i>
\bar{x}	Arithmetischer Mittelwert	

Formelzeichen

Beschreibung	Formelzeichen	Einheit
Absorptionskoeffizient (Abk. in COMSOL)	a	mm^{-1}
Absorption/Wellenlängenabhängige Absorption	$A / A(\lambda)$	
Absorptionskoeffizient	μ_a	mm^{-1}
Anisotropiefaktor	g	
Bestrahlungsstärke		$W \cdot m^{-2}$
Brechungsindex	n	
Breite	B	mm
Zentimeter		cm
Dämpfungskoeffizient	μ_{eff}	mm^{-1}
Detektorfläche		mm^2
Detektorintensität bei abgeschalteter Laserdiode		
Detektorintensität kollimierte Transmission bei abgeschalteter Laserdiode	$I_{T_{k_{dunkel}}}$	
Detektorintensität kollimierte Transmission bei eingebrachter Probe	$I_{T_{k_{Probe}}}$	
Detektorintensität kollimierte Transmission ohne eingebrachte Probe	$I_{T_{k_{leer}}}$	
Dezibel		dB
Deziliter		dl
Diffuse Reflexion	Rd	
Diffusionskoeffizient (Abk. in COMSOL)	c, D	mm
Druck		mmHg
Durchmesser	\varnothing	mm
Effektive Eindringtiefe	d_{eff}, δ	mm
Extinktionskoeffizient	ϵ	$molar^{-1} \cdot mm^{-1}$
Flussdichte, Teilchenflussdichte	$\Phi(r), \Phi$	$W \cdot m^{-2}$
Gramm		g
Heney-Greenstein Phasenfunktion	PHG(θ)	
Hertz		Hz
Höhe	H	mm

Beschreibung	Formelzeichen	Einheit
Intensität	I	W
Kollimierte Transmission	T_k	
Länge	L	mm
Liter		l
Luftdruck		hPa
Luftfeuchtigkeit		$\%$
Mikrometer		μm
Milliliter		ml
Minute		min
Nanometer		nm
Operator Nabla	∇	
Red. Streukoeffizient	μ_s'	mm^{-1}
Reflektierte Detektorintensität mit eingebrachter Probe	$I_{R_{Probe}}$	
Reflektierte Detektorintensität ohne eingebrachte Probe	$I_{R_{leer}}$	
Reflektierte Detektorintensität Reflexionsstandard	$I_{R_{St}}$	
Reflexionsgrad		$\%$
Reflexionsgrad des Standards	ρ_{St}	
Stoffkonzentration	c	$molar$
Strahlung		$W \cdot m^{-2} \cdot sr^{-1}$
Strahlungsleistung		W
Strahlungsquelle (Abk. in COMSOL)	f, S	mW
Streukoeffizient	μ_s	mm^{-1}
Streuphasenfunktion	$p(s, s')$	
Streuwinkel	θ	
Teilchenflussrate	u	$W \cdot mm^{-2}$
Temperatur		$^{\circ}C$
Totale Transmission	T_t	
Transmittierte Detektorintensität mit eingebrachter Probe	$I_{T_{Probe}}$	
Transmittierte Detektorintensität ohne eingebrachte Probe	$I_{T_{leer}}$	
Volt		V

Beschreibung	Formelzeichen	Einheit
Volumenprozent		<i>Vol. %</i>
Weglänge	<i>d</i>	<i>mm</i>
Wellenlänge	λ	<i>nm</i>
Winkel		°

Phantasie ist wichtiger als
Wissen, denn Wissen ist
begrenzt.

- *Albert Einstein*

1

Einleitung

Die Sauerstoffversorgung des Körpers ist die entscheidende Funktion für die Aufrechterhaltung aller Lebensprozesse des Menschen. Die zentrale Komponente zur Sicherstellung dieser Versorgung bildet das Blut als Transporteinheit innerhalb des Gefäßsystems, welches sich aus dem Plasma sowie den zellulären Bestandteilen (Erythrozyten, Lymphozyten und Thrombozyten) zusammensetzt. Den für den Sauerstofftransport entscheidenden Bestandteil bilden die Erythrozyten mit ihrem eisenhaltigen roten Blutfarbstoff, dem Hämoglobin [1, 2].

Die funktionellen Hämoglobinderivate binden Sauerstoffmoleküle (O_2 -Moleküle) im Zuge des Gasaustauschs in den Lungenalveolen, auf der Basis von Diffusionsprozessen, reversibel und transportieren diese über das Gefäßsystem in das Kapillarnetz. Die gebundene Menge an Sauerstoff ist von der Sauerstoffbindungskurve und somit vom Sauerstoffpartialdruck abhängig. Auf zellulärer Ebene diffundieren die Sauerstoffmoleküle aufgrund des Partialdruckgefälles in die Mitochondrien und werden verstoffwechselt. Dieser Kreislauf schließt sich durch

den Übergang aus dem Kapillarnetz in die venösen Kompartimente und dem damit verbundenen Rücktransport des sauerstoffarmen Blutes in die Lungen zur erneuten Anreicherung [3, 4].

Aus diesen grundsätzlichen Gegebenheiten lassen sich definierte Charakteristika der Sauerstoffversorgung ableiten [4]:

- Sauerstoffangebot (DO_2)
- Sauerstoffverbrauch (VO_2)

Jedes Organ bzw. Gewebe ist von diesem Grundprinzip abhängig, wobei der Sauerstoffverbrauch je nach Leistungsfähigkeit variiert. Auf das Gehirn entfallen dabei ca. 20 % des Gesamtsauerstoffbedarfs des menschlichen Körpers. Aufgrund dieses hohen O_2 -Bedarfs und des vorwiegend aeroben Stoffwechsels ist das Gehirn hinsichtlich einer Sauerstoffminderversorgung besonders gefährdet [5].

Der zerebrale Blutfluss bildet die Grundlage für die Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen. Er ist autoreguliert und gewährleistet somit eine weitestgehend kontinuierliche Versorgung mit einem Durchstromvolumen von ca. 15 % des Herzzeitvolumens (HZV) bei einem gesunden Erwachsenen [6].

Der Sauerstoffgehalt bzw. die Sauerstoffsättigung in den ableitenden (venösen) zerebralen Gefäßen des Gehirns ist ein entscheidender Parameter zur Einschätzung der metabolischen Funktion des Gehirns [7] und dient der Detektion von zerebraler Hypoperfusion, Hypoxie und Hyperämie.

Diese Effekte können pathologisch (Schädel-Hirn-Traumata, Subarachnoidalblutungen, intrazerebrale Hämatomate und Hirninfarkte) oder therapeutisch (forcierte Hyperventilation, Mannitol-Infusionen, Lagerungsmaßnahmen, neurochirurgische Eingriffe) bedingt sein [5, 8-19]. Die Sauerstoffversorgung des Hirngewebes kann als Indikator für Dysfunktionen anderer Organe sowie für den Behandlungsverlauf (patient outcome) dienen [20-26].

Zur Bestimmung der zerebralen Oxygenierung werden klinisch überwiegend zwei Verfahren eingesetzt [5]:

- Zerebrale Oxymetrie (basierend auf der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS))
- Jugularvenöse Oxymetrie

Beide Verfahren unterscheiden sich grundlegend in ihrem Applikationsort, den gemessenen Parametern und ihrem Grad der Invasivität (Tabelle 1-1).

Tabelle 1-1: Vergleich der Messverfahren zur Bestimmung der zerebralen Oxygenierung.

	Zerebrale Oxymetrie	Jugularvenöse Oxymetrie
Applikationsort	Stirn	Bulbus jugularis
Invasivität	nicht-invasiv	invasiv
Messparameter	Gewebesättigung	Venöse Sauerstoffsättigung

Aufgrund der nicht-invasiven Anwendungsform und der Detektionsmöglichkeit der Sauerstoffsättigung sind nahinfrarotspektroskopische Verfahren zu präferieren.

Die klinisch eingesetzten zerebral oxymetrischen Sensoren detektieren aber nur ein geringes, undefiniertes Volumen unterhalb des Sensors, dessen Anteil von arteriellen und venösen Komponenten nur eingeschätzt werden kann.

Aus dieser Ungenauigkeit des Verfahrens entstand der Versuch, die zerebral oxymetrisch gemessene Gewebesättigung mit der jugularvenösen Sauerstoffsättigung in Verbindung zu setzen. Die Korrelation zwischen beiden Parametern ist bisher unzureichend für einen verlässlichen klinischen Einsatz [27-29]. Die jugularvenöse Oxymetrie bildet die zerebrale Oxygenierungssituation nur dann reliabel ab, wenn der eingesetzte Katheter unter Röntgenkontrolle bis zum Bulbus jugularis vorgeschoben werden kann und keine weiteren venösen Zuflüsse die Messwerte beeinflussen.

Zur Bestimmung der jugularvenösen Sättigung existiert nach aktuellem Stand kein nicht-invasives, zum Monitoring geeignetes Verfahren am Markt. In aktuellen Forschungsansätzen wird die zerebrale Sauerstoffsättigung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) [30-32] unter Ausnutzung des BOLD Kontrasts und photoakustischer Verfahren [33-37] bestimmt. Aufgrund der technischen Anforderungen des MRT und der geringen zeitlichen Auflösung kann dieses Verfahren nicht zum Langzeit Monitoring (Bedside Monitoring) eingesetzt werden [38, 39]. Die photoakustischen Verfahren erfordern, verglichen mit den NIRS Verfahren, einen

erhöhten technologischen Aufwand zur Signalerzeugung und zur Detektion, der ein kontinuierliches Bedside Monitoring am Patienten ausschließt.

Der im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte Ansatz kombiniert die Vorteile der nahinfrarotspektroskopischen Verfahren (Nicht-Invasivität, einfache Anwendung am Patienten) mit einem Applikationsort, dem Sinus sigmoideus („Auspuff des Gehirns“, Abbildung 1-1), der die Einschätzung physiologischer und pathophysiologischer Stoffwechselprozesse des Gehirns, getrennt nach der Hemisphäre, ermöglicht. Das Zielgefäß kann als „Katalysator“ im Sinne einer Regulation des gesamten Organismus unter der Berücksichtigung des Herz-Kreislauf-Systems betrachtet werden. Ein starkes Absinken der Messwerte an dieser Applikationsstelle (< 50 %) geht mit dem hohen Risiko einer irreversiblen Schädigung des Gehirns einher.

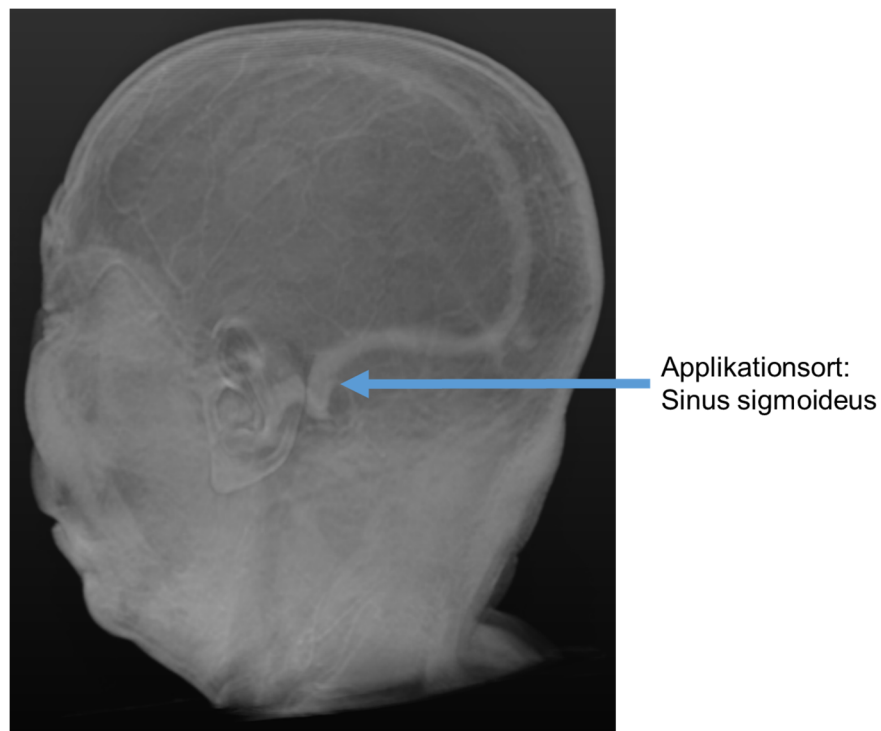


Abbildung 1-1: Applikationsort der entwickelten Sensorik (Sinus sigmoideus)¹.

Der Sensor kann aufgrund der anatomischen Position des Zielgefäßes im „Kopfhörerdesign“ appliziert werden und zeichnet sich durch die folgenden Eigenschaften aus (Tabelle 1-2):

¹ Extrahiert aus dem open-source Datensatz CEREBRIX, OSIRIX Imaging Software

Tabelle 1-2: Bewertung des gewählten Applikationsorts.

Vorteile

- Unveränderliche Lage durch Einbettung und Fixierung des Gefäßes in der Knochenstruktur
- Unveränderliche Größe auch bei Erwachsenen
- Seitengetrennte Überwachung der jeweiligen Hemisphäre
- Leichter Zugang durch aufgesetzten Sensor im „Kopfhörerdesign“
- Standardisierte Messabläufe möglich
- Kein pulsatile Fluss
- Keine Venenklappen

Nachteile

- Lufteinschlüsse in knöcherner Struktur
- Körperbehaarung

1.1 Motivation

Vor dem dargestellten Hintergrund ergibt sich der Bedarf an einem Messverfahren zur nicht-invasiven Bestimmung der Sauerstoffsättigung in den zerebral ableitenden Gefäßen (Sinus sigmoideus) mit dem Fokus auf den gesamten physiologisch relevanten Sättigungsbereich zwischen 99 % - 20 % [40]. Bei bekannter Hämoglobingesamtkonzentration (tHb) und einem bekannten Sauerstoffpartialdruck (pO_2) lässt sich der Sauerstoffgehalt bestimmen (siehe Kapitel 3.1.2).

Die Entwicklung eines solchen kontinuierlichen, nicht-invasiven und am Patienten anwendbaren Sensorsystems (Bedside Monitoring) erweitert das diagnostische Spektrum zur Einschätzung des Metabolismus des Gehirns. Die Detektion der Sauerstoffsättigung seitengetreunt, für die jeweilige Hemisphäre, in einem definierten Gefäß eliminiert die Einschränkungen der zerebralen Oxymetrie (regionale Messung in einem kleinen Volumen unterhalb des Sensors, unbekannte Zusammensetzung der arteriellen und venösen Anteile in diesem Gewebe) [24]. Des Weiteren resultiert aus dem Einsatz eines solchen Systems eine Risikominimierung für den Patienten im Vergleich zur jugularvenösen Oxymetrie bei identischer, bzw. sogar verbesserter diagnostischer Information.

Das Anforderungsprofil für die Entwicklung eines solchen Sensorsystems wird durch die folgenden Randbedingungen definiert:

- Anatomie - 4-Schicht-System
 - Layer 1: Kopfschwarte
 - Layer 2: Schädelknochen
 - Layer 3: Zielgefäß
 - Layer 4: Gehirn
- Physiologie - Zielparameter
 - venöse Sauerstoffsättigung im Sinus sigmoideus im Bereich von 99 % - 20 % mit einer Messgenauigkeit von ± 3 %
- Technologie – Anwendung
 - nicht-invasiv
 - Bedside Monitoring fähig

Ein detailliertes Anforderungsprofil befindet sich in Anhang E.

Die empirische Kalibrierung der zerebralen Oxymetrie-Systeme (Sensorapplikation auf der Stirn) bedingt in der klinischen Anwendung eine Variation der Messwerte von bis zu 16 % zwischen den verschiedenen Herstellern [41].

Es fehlen standardisierte Modelle zur Evaluierung und Kalibrierung der Sensoren. Vor diesem Hintergrund ist im Rahmen dieser Arbeit vorgesehen, ein Labormodell aufzubauen, das diesen Anforderungen genügt.

2

Ziele, Hypothesen und Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit war es, ein Sensorsystem zu entwickeln, welches das nicht-invasive Monitoring der Sauerstoffsättigung (sO_2) in einem definierten venösen Blutgefäß, dem Sinus sigmoideus, in einer klinisch hinreichenden Genauigkeit ermöglicht (die mittels der entwickelten Sensorik detektierte Sauerstoffsättigung wird als SsO_2 bezeichnet).

Weitere Ziele dieser Arbeit waren die Abbildung der optischen, anatomischen und physiologischen Bedingungen am Applikationsort durch die Simulation der Lichtausbreitung (Finite-Elemente-Methode, Monte-Carlo-Methode) sowie die Entwicklung eines reproduzierbaren Labormodells zur Kalibrierung des entwickelten Sensorsystems.

Die dargestellten Ziele konnten nur in einem interdisziplinären Rahmen erfolgreich erreicht werden. Um diese Komplexität ausreichend darzustellen, wurden konkrete Hypothesen und Zielsetzungen sowohl für die Simulation und die Entwicklung des Labormodells als auch für die Sensorentwicklung formuliert.

2.1 Konkrete Hypothesen

1. H_0 : Die Lichtausbreitung in biologischem Gewebe kann simulationsbasiert dargestellt und Randbedingungen für die Modell- und Sensorentwicklung abgeleitet werden.
2. H_1 : Die Lichtausbreitung in biologischem Gewebe kann nicht simulationsbasiert dargestellt und keine Randbedingungen für die Modell- und Sensorentwicklung abgeleitet werden.
3. H_0 : Das entwickelte Labormodell ist für die Nachbildung der optischen, physiologischen und anatomischen Bedingungen geeignet.
4. H_1 : Das entwickelte Labormodell ist für die Nachbildung der optischen, physiologischen und anatomischen Bedingungen nicht geeignet.
5. H_0 : $SsO_2 = RefsO_2$ (Mit Referenzverfahren (CO-Oxymetrie) bestimmte Sauerstoffsättigung).
6. H_1 : $SsO_2 \neq RefsO_2$ (Mit Referenzverfahren (CO-Oxymetrie) bestimmte Sauerstoffsättigung).

2.2 Konkrete Fragestellungen

1. Können aus Simulationsergebnissen Randbedingungen für die Sensorentwicklung extrahiert werden? (Kapitel 5.1)
2. Lassen sich die optischen, physiologischen und anatomischen Bedingungen im Labormodell abbilden? (Kapitel 5.2)
3. Lassen sich die Abstände zwischen der Hautoberfläche und dem Zielgefäß (Layer 1+2) auf der Basis bildgebender Systeme am Menschen evaluieren (Kapitel 5.2.2)?
4. Können im Labormodell Sättigungsplateaus analog zu Entsättigungsstudien implementiert werden? (Kapitel 5.4)
5. Können Änderungen der optischen Eigenschaften im Zielgefäß detektiert werden? (Kapitel 5.4.1)
6. Kann die dynamische Variation der Sauerstoffsättigung in einem venösen Zielgefäß zwischen 99% und 55 %, mit dem entwickelten Sensorsystem reproduzierbar detektiert werden? (Kapitel 5.3.2)
7. Können mit dem entwickelten Sensorsystem venöse Sättigungen im Bereich von 99 % - 20 % detektiert werden? (Kapitel 5.3.2)

Bereits publizierte und zur Publikation eingereichte Forschungsbeiträge sind in [EZ1, EZ2, EZ3, EZ4, EZ5, EZ6, EZ7, EK1, EK2, EK3 & EK4] beschrieben und werden an den betreffenden Stellen referenziert.

Veröffentlichte Artikel in Fachzeitschriften sind mit EZ und Konferenzbeiträge mit EK gekennzeichnet.

2.3 Methodische Gliederung der Arbeit

Die methodische Gliederung der vorliegenden Arbeit ist analog zur Abbildung 2-1 aufgebaut.

Basierend auf den physikalischen, anatomischen und physiologischen Grundlagen (Kapitel 3) und den daraus resultierenden Anforderungen, wird die Bearbeitung der Themenstellungen vertikal in drei Teilbereiche gegliedert:

- die Simulation der Lichtausbreitung in biologischem Geweben
- die Entwicklung des Modellaufbaus zur Erprobung der Sensorik und
- die Sensorentwicklung als zentraler Punkt.

Diese Gliederung spiegelt sich in der Struktur des Kapitels 4, Material und Methodik, wider. Horizontal wird die methodische Bearbeitungsstruktur in die Generationen 1-3 gegliedert (Abbildung 2-1). Für die Generationen 1 und 2 umfassen die methodischen Schritte die Definition der Simulationsparameter (Softwareauswahl, Modellimplementierung), die Auslegung des Labormodells (Komponenten, Referenzparameter), das Vorgehen sowie die begründete Auswahl der Sensorikkomponenten (Charakterisierung der Hard- und Software). Dieser Zyklus wird wiederholt durchgeführt und mündet in die Messphase II zur Evaluierung der entwickelten Sensorgeneration II - NiSvO₂ 1.0 (Kapitel 4.4.2).

Damit bildet die Generation 2 den thematischen Schwerpunkt der Arbeit.

Die Ergebnisse der Simulationsansätze (Finite-Elemente-Methode (FEM), Monte-Carlo-Methode (MCM)), der einzelnen Entwicklungszyklen (Labormodell I und II, Sensorgeneration I und II) und der abschließenden Messphase II werden in Kapitel 5 dargestellt. Das Vorgehen zur Entwicklung der Sensorgeneration III (NiSvO₂ 2.0, Generation 3), das die Miniaturisierung und die Umstellung auf Standardkomponenten umfasst, wird in Kapitel 4.3.3 und die Ergebnisse in Kapitel 5.4 dargestellt.

Abschließend werden die im Rahmen der Arbeit erzielten Ergebnisse in Kapitel 6 systematisch diskutiert und in Kapitel 7 weiterführende Themenschwerpunkte aufgezeigt.

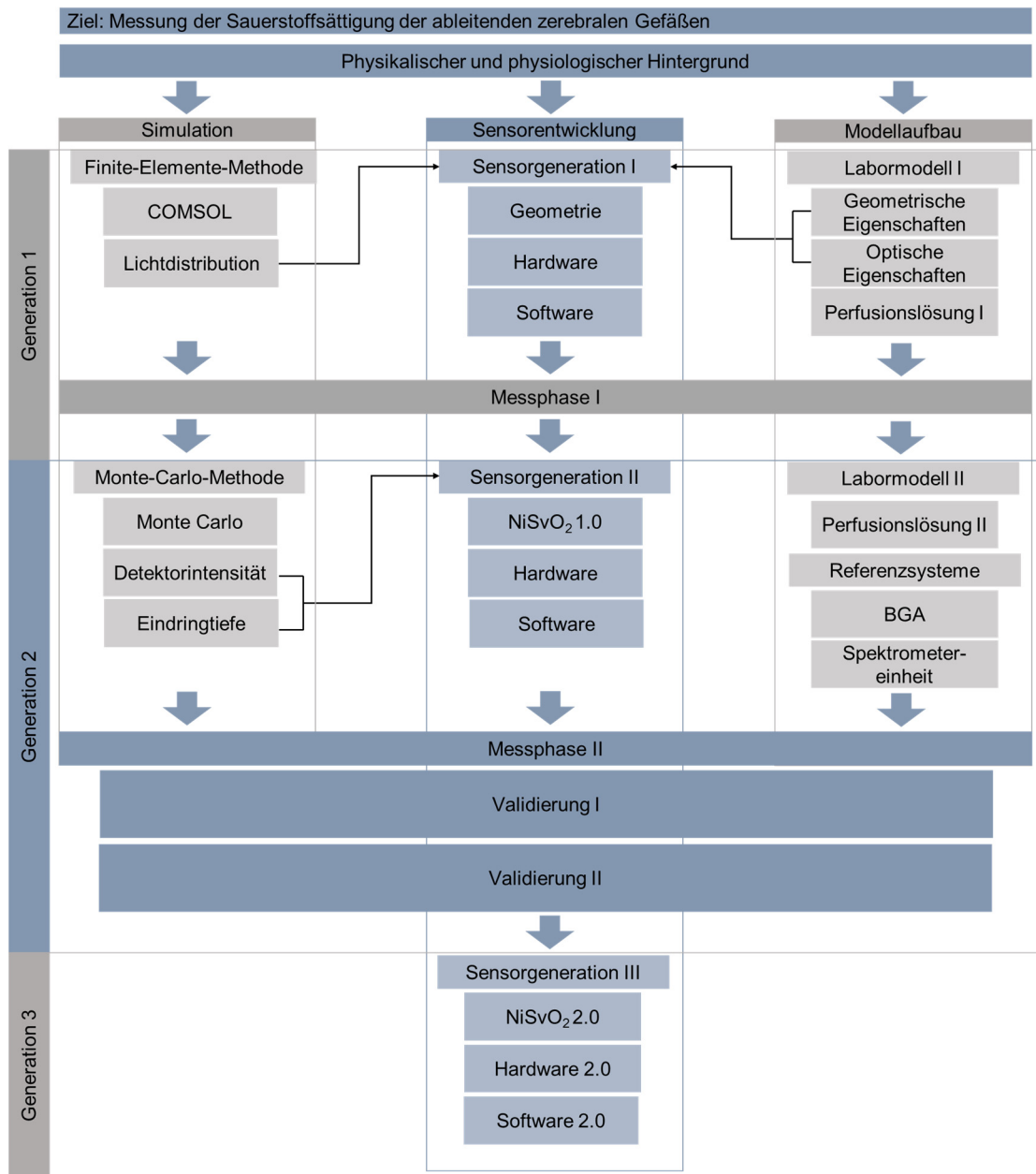


Abbildung 2-1: Methodische Gliederung der Arbeit.

Die Überführung der methodischen Vorgehensweise (Abbildung 2-1) in die thematischen Schwerpunkte der Arbeit erfolgte in die Bereiche Simulation, Sensor und Modellaufbau.

Die Bearbeitung der einzelnen Bereiche zieht sich als roter Faden durch die gesamte Arbeit (Abbildung 2-2).

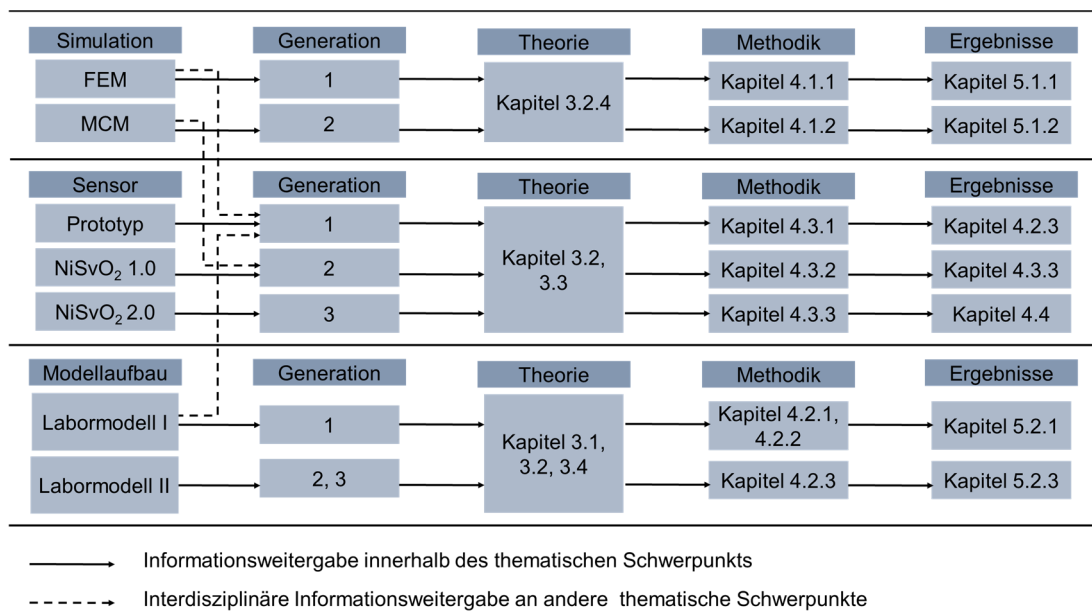


Abbildung 2-2: Kategorisierung der thematischen Schwerpunkte.

3

Grundlagen

3.1 Medizinische Grundlagen

Das Kapitel medizinische Grundlagen ist in die Bereiche Anatomie und Physiologie untergliedert. Der Gliederungspunkt Anatomie umfasst die Zielregionsdefinition und die Beschreibung der entsprechenden Komponenten. Bei der Betrachtung der Physiologie liegt der Schwerpunkt auf dem Blutkreislauf und den charakteristischen Größen zur Beschreibung des Sauerstoffangebots und -verbrauchs im Gehirn. Damit verbunden erfolgt die Betrachtung der zugehörigen Diagnostikparameter dieses Bereichs.

3.1.1 Anatomie

Die Einteilung des zerebralen Gefäßsystems erfolgt hinsichtlich der jeweiligen Hemisphäre sowie der zuführenden und ableitenden Gefäße. Das Gehirn wird von vier zuleitenden Gefäßen (der paarigen Arteria vertebralis und der paarigen

Arteria carotis interna) versorgt. Über den Circulus arteriosus cerebri sind die Gefäße miteinander verbunden, sodass auch ein Verschluss eines dieser Gefäße durch die anderen kompensiert werden kann [42].

Das venöse Blut wird über die ableitenden Sinus sigmoidei abgeführt. Zur Einordnung der im Folgenden spezifizierten anatomischen Teilbereiche werden zunächst der Verlauf der venösen zerebralen Blutgefäße (Abbildung 3-1) und die Lage des Zielgefäßes (Sinus sigmoideus) bezogen auf den Schädelknochen (Abbildung 3-2) visualisiert.

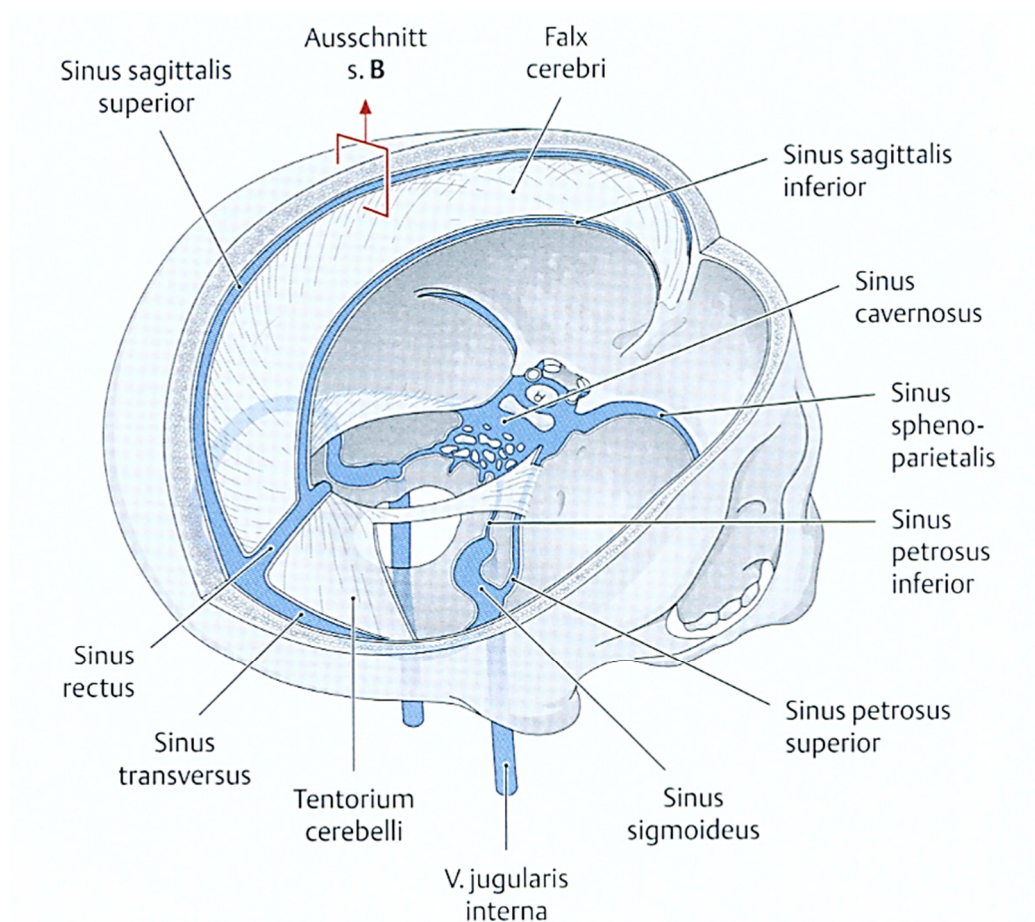


Abbildung 3-1: Darstellung des Verlaufs der zerebralen venösen Gefäße [43].

Das sauerstoffarme Blut der tiefen und oberflächlichen Hirnvenen wird über Brückenvenen in die Sinus durae matris geleitet; hierbei handelt es sich um Duplikaturen der harten Hirnhaut (Dura mater), welche mit Endothel ausgekleidet sind. Die Sinus sind miteinander verbunden und münden über den Sinus transversus und den Sinus sigmoideus in die Vena jugularis [44].

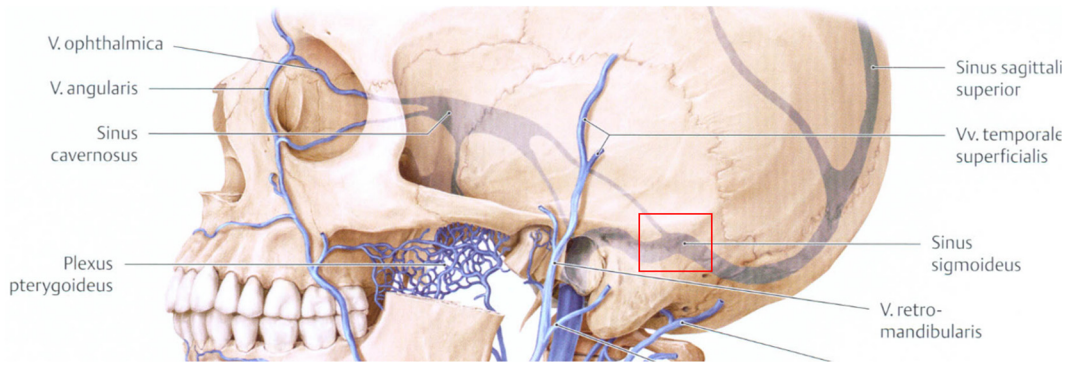


Abbildung 3-2: Lage des Sinus sigmoideus in Bezug zum Schädelknochen [45]. Rotes Rechteck: Zielregion für die zu entwickelnde Sensorik.

Der Sinus sigmoideus ist paarig angelegt und verläuft hinter dem Os temporale im Bereich der Pars petrosa (Abbildung 3-2), innerhalb des Sulcus sinus sigmoidei und mündet in das Foramen jugulare [46].

Als Zielregion für die Sensorik definiert sich aufgrund der Lage des venösen Gefäßes (Sinus sigmoideus) ein anatomischer Bereich, der durch die folgenden Komponenten und Grenzen definiert ist (Abbildung 3-3):

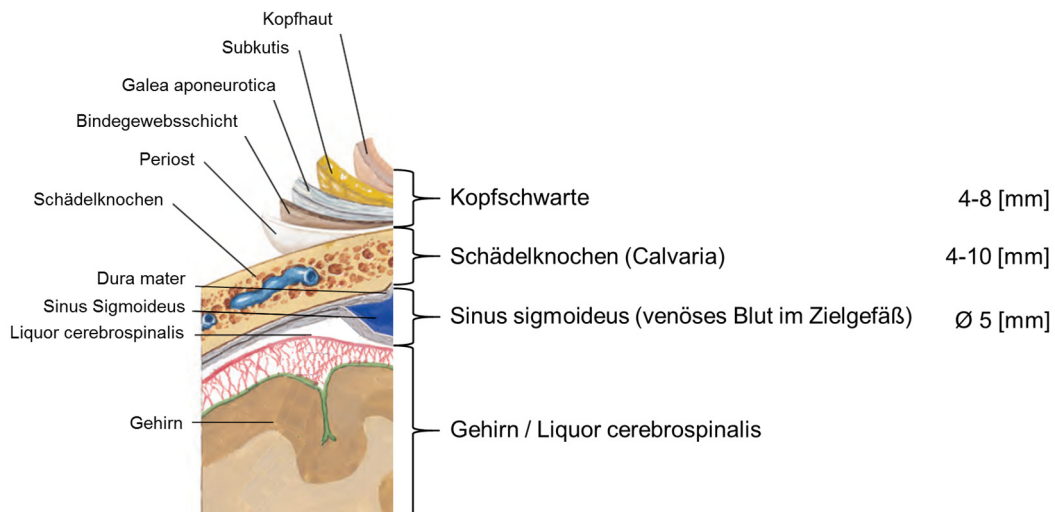


Abbildung 3-3: Zusammensetzung der anatomischen Zielregion (basiert auf [47-50]).

3.1.1.1 Kopfschwarte

Als Kopfschwarte wird der Verbund aus Kopfhaut, Subkutis und Galea aponeurotica verstanden, die über eine Bindegewebsschicht mit dem Periost des Schädelknochens in Verbindung steht. Diese Verbindung ermöglicht eine gewisse Verschiebbarkeit der Kopfschwarte. Die Kopfhaut besteht aus den Schichten:

- Epidermis,
- Dermis,
- Subkutis.

Die Kopfschwarte wird im Rahmen dieser Arbeit analog zu anderen NIRS Anwendungen im Bereich des humanen Kopfes als homogene Schicht betrachtet [48, 49].

3.1.1.2 Schädelknochen

Der Schädelknochen (auch Schädeldach, Schädelkalotte oder Calvaria) besteht in der Zielregion aus den inneren und äußeren Compacta, Lamina interna und externa. Die Lamina interna ist von Dura mater encephali bedeckt, deren Duplikaturen die Sinus sigmoidei bilden. Die Lamina externa ist mit Periost überzogen [46]. Für die im Rahmen der Arbeit durchgeführte Modellbildung wird der Schädelknochen aufgrund der Datenverfügbarkeit, bezogen auf die optischen Eigenschaften, als homogene Schicht betrachtet.

3.1.1.3 Blut

Das menschliche Blut mit einem Gesamtvolumen von 4-6 l ist aus dem Blutplasma und den darin suspendierten zellulären Bestandteilen zusammengesetzt und weist die in Tabelle 3-1 dargestellten Bestandteile und Konzentrationen auf. Das Blutplasma ist verantwortlich für den Transport der Blutzellen, Nährstoffe, Metaboliten, Hormone, Antikörper und Abbauprodukte des Körpers. Die Konstanthaltung des physiologischen pH-Werts wird durch das Blutplasma realisiert. Von den zellulären Bestandteilen des humanen Blutes sind die Erythrozyten für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit von entscheidender Bedeutung. Sie sind verantwortlich für den Sauerstofftransport aus der Lunge in die peripheren Gewebe und den Abtransport eines Teils des Kohlendioxids in umgekehrter Richtung [1].

Tabelle 3-1: Bestandteile des menschlichen Blutes [51].

44 % zelluläre Bestandteile [l^{-1}]		56 % Blutplasma [%]	
Erythrozyten	4.0-6.0 10^{12}	Wasser	90
Thrombozyten	150-350 $\cdot 10^9$	Proteine	7-8
Leukozyten	3.5-10 $\cdot 10^9$	Niedermolekulare Substanze	2-3

Die Erythrozyten besitzen weder Zellkerne noch Zellorganellen, haben eine durchschnittliche Größe von 7.7 μm und sind bikonkav geformt. Der Sauerstoff bindet reversibel an den roten Blutfarbstoff (Hämoglobin, 90 % der Trockenmasse der Zelle). Das tetramere Protein besteht aus vier Untereinheiten, die sich jeweils aus einer Globinkette und einer Hämgruppe zusammensetzen. Jede der vier Hämgruppen kann reversibel O_2 binden. Pro Gramm Hämoglobin können 1.34 ml (theoretischer Wert 1.39 ml) O_2 gebunden werden [52]. Dies entspricht bei einem Hb-Gehalt von $15 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ einer Sauerstoffkapazität von $20.1 \text{ ml} \cdot \text{l}^{-1}$. Man unterscheidet die folgenden Arten an Hämoglobin (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Hämoglobinarten [52].

Funktionelle Hämoglobinarten			Dyshämoglobine		
Oxyhämoglobin	O_2Hb	%	Methämoglobin	MetHb	%
Desoxyhämoglobin	HHb	%	Carboxyhämoglobin	COHb	%

Die funktionellen Hämoglobinarten können aktiv am Gasaustausch teilnehmen. Oxyhämoglobin ist die sauerstoffreiche Form des Hämoglobins und liegt fast ausschließlich in der R-Konformation vor. Desoxyhämoglobin bezeichnet die sauerstoffarme, in der T-Konformation vorliegende Form des Hämoglobins. Dyshämoglobine sind, begründet durch blockierte Bindungsstellen für Sauerstoff, nicht mehr oxygenierbar. Bei einer Oxidation des Eisenions zu dreiwertigem Eisen entsteht Methämoglobin. Carboxyhämoglobin entsteht bei der Reaktion der Eisenione der Hämgruppen mit Kohlenstoffmonoxid [52].

3.1.1.4 Gehirn / Liquor cerebrospinalis

In der anatomischen Zielregion liegen in der Tiefe folgenden Strukturen:

- Liquor cerebrospinalis
- Gehirn – Lobus semilunaris des Pontocerebellum

Der Liquor cerebrospinalis (CSF) ist eine weitestgehend transparente Gewebsflüssigkeit, die wenige Zellen enthält. Der Lobus semilunaris, ein Teil des Pontocerebellum erhält seine Afferenzen von den Brückenkernen (Ncll. Pontis). Dieser Kleinhirnanteil steht über den Pons funktionell mit dem Großhirn in Verbindung und ist für das Erlernen, die Feinabstimmung und den glatten Ablauf von willkürlichen Zielbewegungen verantwortlich, die vom motorischen Kortex aus generiert werden [53].

3.1.2 Physiologie

Die zerebrale Durchblutung (Cerebral Blood Flow, CBF) steht in engem Zusammenhang mit dem zerebralen Stoffwechsel. Unter physiologischen Bedingungen werden 15 % des Herzzeitvolumens für die Durchblutung des Gehirns benötigt, dies entspricht einem annähernd konstanten intrakraniellen Blutvolumen von 100-150 ml und einem Blutfluss von 700-900 ml·min⁻¹. Abhängig von der Hirnaktivität werden die Durchblutung und der Stoffwechsel angepasst. Bei steigender Aktivität nehmen diese zu, entsprechend verhält sich der Zusammenhang bei geringerer Aktivität umgekehrt. So besteht unter physiologischen Bedingungen eine Kopplung zwischen Durchblutung und Sauerstoffverbrauch, die beispielsweise durch Schädel-Hirn-Traumata gestört bzw. aufgehoben sein kann [54-56]. Der zerebrale Perfusionsdruck (Cerebral Perfusion Pressure, CPP) wird im sogenannten Autoregulationsbereich weitestgehend konstant gehalten. Der CPP berechnet sich als die Differenz des mittleren arteriellen Drucks (Mean Arterial Pressure, MAP) und des intrakraniellen Drucks (Intracranial Pressure, ICP). Der CBF ist im Wesentlichen von den Größen CPP und dem Gefäßwiderstand (Cerebrovascular Resistance, CVR) abhängig.

$$\text{CBF} = \frac{\text{CPP}}{\text{CVR}} \quad (3.1)$$

Kurzfristige Zu- bzw. Abnahmen des CPP führen zu einer Steigerung bzw. zu einem Abfall des CBF.

Dieser Prozess wird zum Teil durch myogene Vorgänge, Vasokonstriktion und Vasodilatation, kompensiert [57].

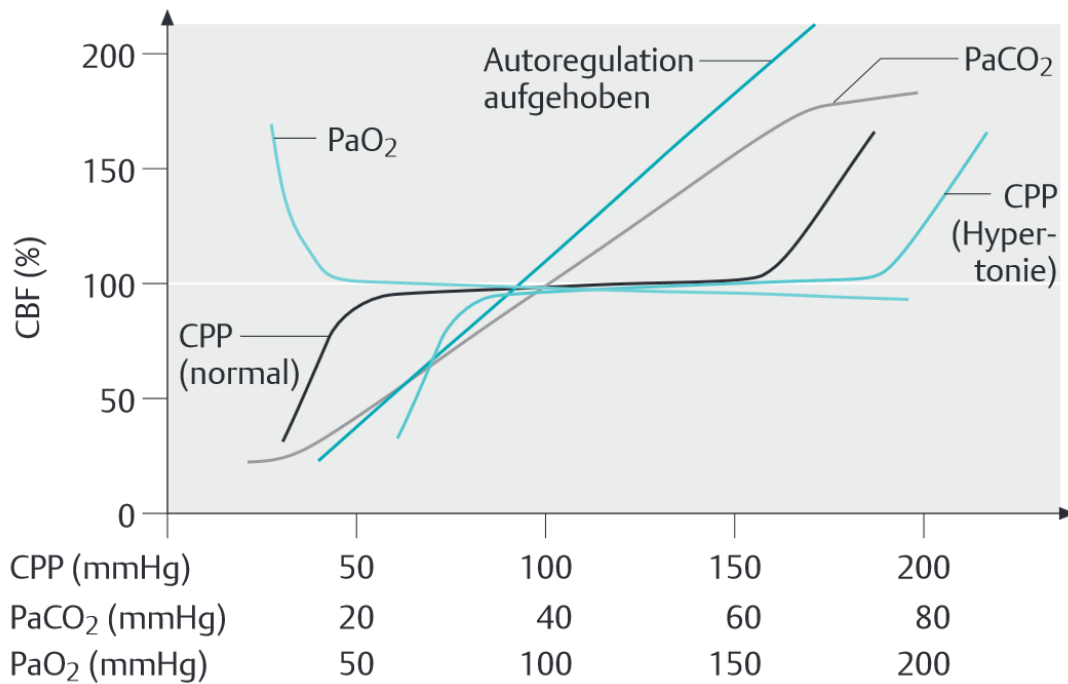


Abbildung 3-4: Autoregulation der Hirndurchblutung [58].

Der zentrale Mechanismus der Autoregulation des CBF (Abbildung 3-4) ist die Beeinflussung durch den CO₂-Partialdruck (pCO₂, in Abbildung 2.4 PaCO₂). Während die Änderung des O₂-Partialdrucks (pO₂, in Abbildung 2.4 PaO₂) im physiologischen Bereich nahezu keine Auswirkung auf den CBF hat, bewirkt der Anstieg von pCO₂ im Bereich von 20 mmHg bis 80 mmHg eine lineare Steigerung des CBF. Die CO₂-Regulation stimmt die Durchblutung und die metabolische Aktivität des Gehirns eng aufeinander ab [57, 59].

Der CMRO₂-Wert (Cerebral Metabolic Rate of O₂) beschreibt den globalen zerebralen Sauerstoffumsatz bzw. Sauerstoffverbrauch und dient der Einschätzung des Metabolismus [60, 61].

$$\text{CMRO}_2 = \text{CBF} \cdot \text{AvDO}_2 \quad (3.2)$$

mit CBF = zerebraler Blutfluss und $AvDO_2$ = arterio-jugularvenöse Sauerstoff-differenz.

Der $CMRO_2$ beträgt im Mittel $3.3 \pm 0.4 \text{ ml} \cdot 100 \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Die arterio-jugularvenöse Sauerstoffdifferenz ($AvDO_2$) ergibt sich zu [60, 61].

$$AvDO_2 = C_aO_2 - C_vO_2 \quad (3.3)$$

mit C_aO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt und C_vO_2 = venöser Sauerstoffgehalt.

Der Sauerstoffgehalt wird allgemein durch die Gleichung 2.4 beschrieben [55, 62-64].

$$C_xO_2 = tHb \cdot s_xO_2 \cdot 1.34 \cdot 0.0031 \cdot p_xO_2 \quad (3.4)$$

mit tHb = Gesamtkonzentration Hämoglobin, s_xO_2 = arterielle ($x = a$) bzw. ($x = v$) venöse Sauerstoffsättigung, 1.34 = Hüfner Zahl, die die O_2 -Bindungskapazität des Hämoglobins beschreibt [65], 0.0031 = Löslichkeitskonstante von O_2 im menschlichen Plasma [66] und p_xO_2 = arterieller ($x = a$) bzw. venöser ($x = v$) Sauerstoffpartialdruck.

Bei der Beurteilung der Oxygenierung ist die Betrachtung der O_2 - und CO_2 -Reaktivität, bzw. der entsprechenden Partialdrücke einzubeziehen. Durch die Sauerstoffbindungskurve wird das proportionale Verhältnis der Sauerstoff-sättigung und des -partialdrucks beschrieben (Abbildung 3-5). Beide Messgrößen fließen in die Berechnung des Sauerstoffgehalts ein (Gleichung 3.4) [67]. Die Kurve kann eine Verschiebung nach rechts bzw. links erfahren, welches die Änderung der Affinität des Hämoglobins zu O_2 darstellt.

Für die in Kapitel 4 dargestellte Entwicklung des Labormodells II sind die Randbedingungen pO_2 , pCO_2 , Temperatur und pH von entscheidender Bedeutung zur Sicherstellung physiologisch reproduzierbarer Bedingungen.

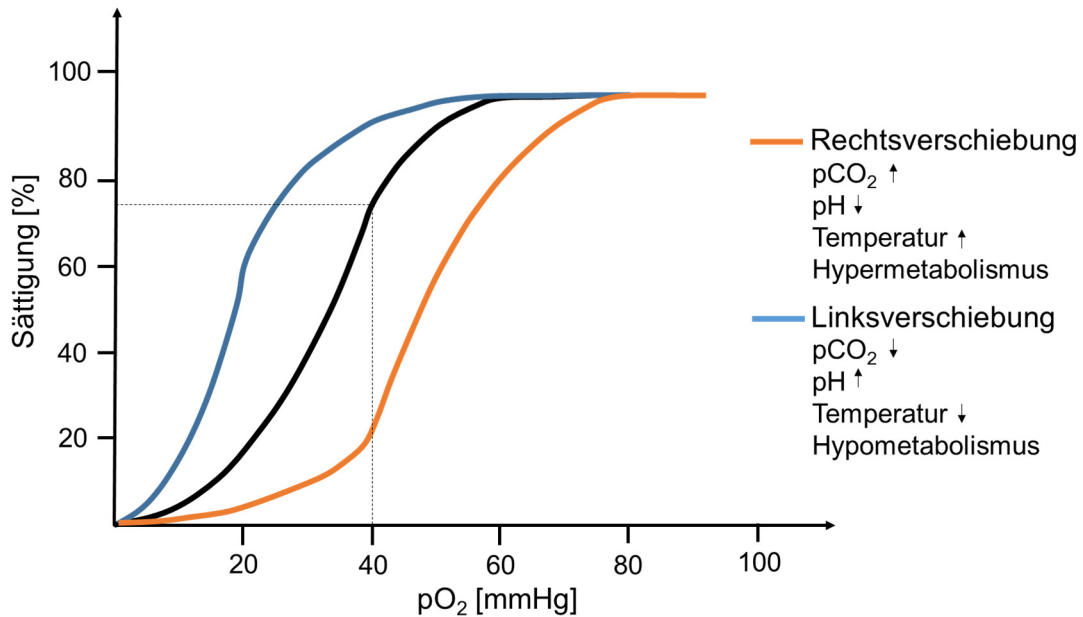


Abbildung 3-5: O_2 -Bindungskurve (basiert auf [68]).

Bei einem bekannten, durch die Entnahme einer Blutprobe bestimmten Hämoglobingehalt und der Annahme, dass der Sauerstoffpartialdruck nur vernachlässigbaren Änderungen unterworfen ist, reduziert sich Gleichung 2.2 unter Einbeziehung von Gleichung 2.3 auf zwei Unbekannte:

- die arterielle Sauerstoffsättigung (S_{aO_2}) und
- die venöse Sauerstoffsättigung (S_{vO_2}).

S_{aO_2} kann über kommerziell erhältliche Sensoren der Pulsoxymetrie im klinischen Alltag sicher bestimmt werden [69].

Vor dem Hintergrund, dass ein schwer anämischer Patient trotz einer arteriellen Sättigung von nahe 100 % einen Sauerstoffmangel haben kann, wenn die Anzahl der Hämoglobinmoleküle im Blut zu gering ist, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung zu gewährleisten, bildet die venöse Sauerstoffsättigung eine zentrale Komponente, um eine Gewebshypoxie ausschließen zu können.

Der zerebrale S_{vO_2} -Wert wird invasiv über Kathetersysteme im Bereich des Bulbus jugularis bestimmt [70]. Regionale Oxygenierungsänderungen (Gewebesättigung) können durch zerebraloxymetrische Sensoren, die die Gewebesättigung in einem Areal unterhalb des Sensors erfassen, nur unzureichend detektiert werden. Weil diese Werte nicht ausreichend mit dem S_{vO_2} -Wert korrelieren sind

diese Sensoren zur Berechnung des Sauerstoffgehalts nicht anwendbar [54, 71, 72]

Der Normbereich für die zerebrale venöse Sauerstoffsättigung kann je nach betrachtetem Studienkollektiv zwischen ~ 50 % - 75 % liegen [24, 40]. Ein Wert < 50 % kann durch

- einen erhöhten ICP,
- einen erniedrigten pCO₂,
- einen erniedrigten systolischen Blutdruck,
- einen erhöhten CMRO₂ oder
- eine arterielle Hypoxie

verursacht werden [40].

3.1.3 Bewertung alternativer Verfahren

Als Messverfahren für zerebrale Oxygenierungsparameter werden klinisch die zerebrale Oxymetrie und die jugularvenöse Oxymetrie eingesetzt. Beide Verfahren unterscheiden sich grundlegend in ihrem Applikationsort, den gemessenen Parametern und ihrem Grad der Invasivität (vgl. Tabelle 1-1).

Die Sensoren der zerebralen Oxymetrie basieren auf der Nahinfrarotspektroskopie und arbeiten in einem Wellenlängenbereich von 600-1000 nm. Die jugularvenöse Oxymetrie detektiert die Sauerstoffsättigung invasiv mittels fiberoptischer Fasern innerhalb des Gefäßes basierend auf dem Lambert-Beerschen Gesetz. Beide Verfahren sind somit den optischen Techniken zugeordnet.

Der Einsatz des Oxymetriekatheters - retrograd über die V. jugularis interna bis zur Schädelbasis entgegen der Flussrichtung vorgeschoben - ist mit den folgenden Komplikationen verbunden [70]:

- akzidentielle Punktion der A. carotis
- Katheterinfektion
- Jugularvenenthrombose
- Blutungen
- Perforationen

Aufgrund der radiologischen Kontrolle des Kathetervorschubs mittels Röntgenstrahlung ergibt sich eine zusätzliche unvermeidbare Belastung für den Patienten. Die gemessene zerebrale Sauerstoffsättigung kann darüber hinaus bei einer fehlerhaften Platzierung des Katheters durch den Zufluss weiterer venöser Blutvolumina verfälscht werden.

Dennoch stellt die Messung der venösen Sättigung im Bereich der Erythrozyten in dem blutdurchflossenen Gefäß einen reliablen Parameter dar.

Aus dieser Tatsache heraus entstand der Versuch, die zerebral oxymetrisch gemessene Gewebesättigung mit der jugularvenösen Sättigung in Verbindung zu setzen. Die Korrelation zwischen beiden Parametern ist bisher unzureichend für einen verlässlichen klinischen Einsatz (Abbildung 3-6) [27-29].

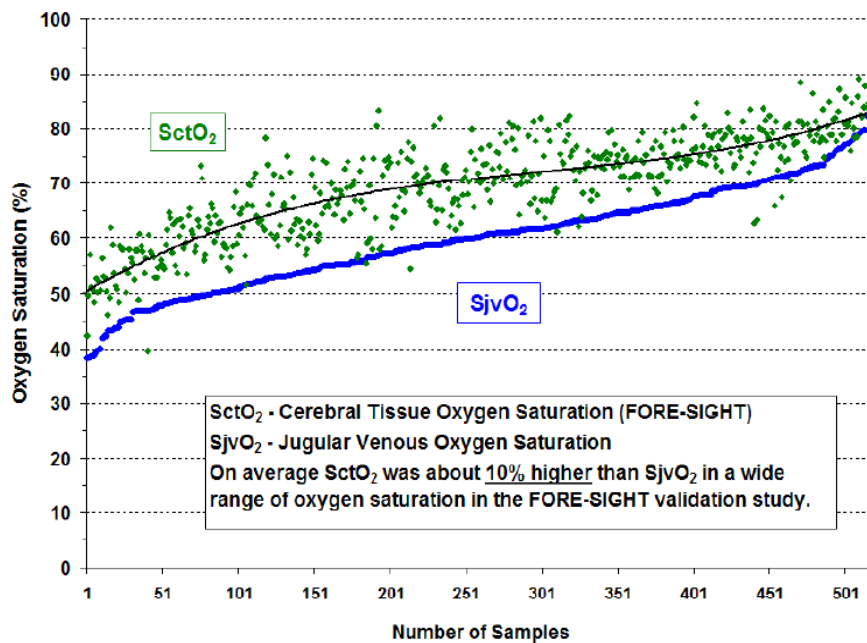


Abbildung 3-6: Vergleich $SjvO_2$ und Gewebesättigung detektiert mittels zerebraler Oxymetrie [72].

Des Weiteren ist die zerebrale Oxymetrie durch die folgenden Faktoren in der Aussagekraft über die Oxygenierungssituation des Gehirns limitiert [73]:

- Zerebral oxymetrisch gemessene Sättigungen am Kadaver liegen im Bereich von 51 % (dies ist möglich, bildet aber nicht die physiologische Situation des Patienten ab).

- Der detektierte Wert spiegelt nur die Gewebesättigung im Areal unterhalb des Sensors wider.
- Die Zusammensetzung von arteriellem und venösem Blut im Gewebe kann für verschiedene physiologische Situationen variieren.

Zur Bestimmung der jugularvenösen Sauerstoffsättigung existiert nach aktuellem Stand kein nicht-invasives und zum Monitoring geeignetes Verfahren am Markt. In aktuellen Forschungsansätzen wird die zerebrale Sauerstoffsättigung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) [30-32] unter Ausnutzung des BOLD Kontrasts und photoakustischer Verfahren [33-37] bestimmt. Aufgrund der technischen Anforderungen des MRT und der geringen zeitlichen Auflösung kann dieses Verfahren nicht zum Langzeit Monitoring (Bedside Monitoring) eingesetzt werden [38, 39]. Die photoakustischen Verfahren erfordern, verglichen mit den NIRS Verfahren, einen erhöhten technologischen Aufwand zur Signalerzeugung und Detektion (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Bewertung alternativer Verfahren zur Detektion zerebraler Oxygenierungszustände.

Parameter	Photoakustik	MRT	Jugularvenöser Katheter	Zerebrale Oxymetrie
Bedside Monitoring	-	-	-	+
Kontinuierliche Messung	+	-	+	+
Klinisch validiertes System erhältlich	-	+	+	+
Preis	-	-	+	+
Handhabbarkeit	-	+	-	+
Invasivität	+	+	-	+

Der technische Ansatz der zerebralen Oxymetrie bildet zwar das klinische Anforderungsprofil prinzipiell komplett ab, ist aber aufgrund der beschriebenen Einschränkungen und Nachteile in seiner Aussagekraft eingeschränkt.

3.2 Grundlagen der Gewebeoptik

Die Betrachtungen im Bereich der Gewebeoptik beschränken sich aufgrund der Themenstellung auf den nahinfraroten Wellenlängenbereich des Lichts von ca. 600-1000 nm. In diesem Bereich liegt das sogenannte „optische Fenster“ der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie für den humanen Kopf [74]. In diesem Wellenlängenbereich sind die anatomischen Strukturen der Zielregion für das eingestrahlte Licht weitestgehend transparent.

3.2.1 Wechselwirkungen zwischen Licht und biologischem Gewebe

Unter den Begriff Wechselwirkung fallen alle physikalischen Phänomene zwischen eingestrahlttem Licht und biologischem Gewebe (Abbildung 3-7).

Nach Welch [75] ergibt sich eine kausale, physikalisch beschreibbare Kette dieser Vorgänge, die mit der Lichteinstrahlung beginnt und bedingt durch die optischen Eigenschaften in einer Lichtverteilung im Gewebe endet. Grundsätzlich lassen sich die Phänomene Absorption/Transmission (Kapitel 3.2.1.1), Streuung (Kapitel 3.2.1.2), Anisotropie (Kapitel 3.2.1.3) und Reflexion/Remission (Kapitel 3.2.1.4) unterscheiden.

Die Lichtquelle lässt sich im Wesentlichen durch die Wellenlänge, die Pulslänge, ihren Abstrahlwinkel und die Intensität beschreiben. Als entscheidende Größe definiert Vo-Dinh [76] die Bestrahlungsstärke in $W \cdot m^{-2}$. Die resultierende Lichtverteilung im Gewebe wird als (Strahlungs-) Flussdichte ($\Phi(r)$, $W \cdot m^{-2}$) bezeichnet.

Unter Berücksichtigung der gewebeoptischen Phänomene lassen sich die Konzentrationen der einzelnen Gewebebestandteile detektieren.

I_0 beschreibt die eingestrahlte Lichtintensität einer Wellenlänge λ , die in ein Medium der Dicke d [mm] mit dem Extinktionskoeffizienten ε [molar⁻¹·mm⁻¹] und einer Konzentration des absorbierenden Stoffes c [molar] eingestrahlt wird. Die transmittierte Lichtintensität $I_{(d)}$ ergibt sich unter Berücksichtigung des in Abbildung 3-8 negativ exponentiellen Zusammenhangs.

Aus den detektierten Lichtintensitäten I_0 und $I_{(d)}$ lässt sich die Transmission T ableiten.

$$T = \frac{I_{(d)}}{I_0} \quad \text{mit } T = T_t = T_d + T_c \quad (3.5)$$

Die Transmission setzt sich zusammen aus der kollimierten und der diffusen Komponente. Unter kollimierter Transmission werden alle Photonen zusammengefasst deren Ausbreitungsrichtung nach Durchstrahlen des Mediums um nicht mehr als $\pm 0,5^\circ$ von dem Winkel des eingestrahlten Lichts abweicht [79, 80]. Die Absorption, angegeben in der optischen Dichte OD, ergibt sich zu:

$$A = \log_{10} \left(\frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I_{(d)}} \right) \quad (3.6)$$

Durch die Zusammenführung von Gleichung 3.6, und des in Abbildung 3-8 dargestellten Zusammenhangs ergibt sich die Absorption als:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot d = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I_{(d)}} \right) \quad (3.7)$$

Diese Beziehung lässt sich im Hinblick auf die Wellenlängenabhängigkeit und mehrere im durchstrahlten Medium vorhandene Absorber erweitern.

$$A(\lambda) = \log_{10} \left(\frac{I_0(\lambda)}{I_{(d)}(\lambda)} \right) = \sum_{i=1}^m \varepsilon_i(\lambda) \cdot c_i \cdot d \quad (3.8)$$

Aus 3.8 ergibt sich eine Gleichung mit m Unbekannten für jeden im Medium vorhandenen relevanten Absorber [76, 78].

Zur Bestimmung dieser Konzentrationen werden n Wellenlängen ins Gewebe eingestrahlt. Es ergibt sich ein Gleichungssystem mit n Gleichungen $A(\lambda_{1-n})$ und m unbekannt Konzentrationen c_{1-m} , das durch die Einbeziehung der Intensitäten I_0 , $I_{(d)}$ und der Extinktionskoeffizienten ε_{1-m} eindeutig bestimmbar/lösbar ist [74, 81-83]. Als Parameter zur Beschreibung der Absorption von biologischem Gewebe wird in der Regel der Absorptionskoeffizient μ_a verwendet. Dieser ist definiert als $\mu_a = \varepsilon \cdot c$.

Im nahinfraroten Bereich ist die Absorption eines Photons mit einer quantisierten Änderung des molaren Schwingungszustands des Absorbers verbunden. Eine Absorption des Photons findet genau dann statt, wenn die Energie des Photons genau der Energiedifferenz zweier quantisierter Zustände des Absorbers entspricht. Durch die absorbierte Energie erfolgt der Übergang in einen anderen Schwingungszustand [77].

3.2.1.2 Streuung

Als Streuung wird die Interaktion von Licht und einem streuenden Material bezeichnet, die eine Änderung der Ausbreitungsrichtung zur Folge hat [75, 76]. Dabei werden Photonen an Brechungsindex-Inhomogenitäten zweier Medien gestreut [84].

In dem für die Themenstellung relevanten Bereich der elastischen Streuung wird die Wellenlänge des Lichts durch ein Streueignis nicht verändert. Das Streuverhalten in biologischem Gewebe bestimmt die Volumenverteilung des Lichts [77]. Aufgrund der Heterogenität der durchstrahlten Gewebestrukturen ist Gewebestreuung immer eine Mischung aus Rayleigh- und Mie-Streuung. Welcher Effekt dominierend ist, hängt von der Größenzusammensetzung der streuenden Medien ab. Streuung wird in der Regel über den Streukoeffizienten μ_s [mm^{-1}] analog zur Absorption beschrieben und ist ebenfalls wellenlängenabhängig [76].

$$I_{(d)} = I_0 \cdot e^{(-\mu_s \cdot d)} \quad (3.9)$$

Dabei steht d [mm] für die Schichtdicke des durchstrahlten Materials.

3.2.1.3 Anisotropie g

Die Streuung in biologischem Gewebe ist für nahinfrarotes Licht nicht isotrop, sondern vorwärtsgerichtet. Die räumliche Abhängigkeit der Strahlung wird durch die Streuphasenfunktion $p(s,s')$ beschrieben. Sie beschreibt die Wahrscheinlichkeit für ein Photon, aus der Richtung s in die Richtung s' gestreut zu werden. Mathematisch wird sie häufig mit der Heney-Greenstein Phasenfunktion (Gleichung 3.10) beschrieben, die als Wahrscheinlichkeits-Dichtefunktion auf 1 normiert ist [77, 85, 86].

$$P_{HG}(\theta) = \frac{1}{4\pi} \cdot \frac{1-g^2}{\sqrt{(1+g^2-2g \cdot \cos(\theta))^3}} \quad (3.10)$$

Sie ist durch den mittleren Kosinus $g = \langle \cos(\theta) \rangle$ des Streuwinkels θ charakterisiert.

Der abgeleitete, einheitenlose Anisotropiefaktor g kann Werte von -1 (rückwärtsgerichtet) über 0 (isotrop) bis 1 (vorwärtsgerichtet) annehmen. Für biologische Gewebe wird die Streuung unter Berücksichtigung der Anisotropie als

$$\mu_s' = \mu_s \cdot (1 - g) \quad (3.11)$$

definiert und liegt typischerweise zwischen 0,8 und 0,99 [77].

3.2.1.4 Reflexion/Remission

Zur Darstellung der verschiedenen Mechanismen wird analog zu Abbildung 3-7 zwischen spiegelnder Reflexion an der Oberfläche, Brechung und diffuser Reflexion unterschieden [87]. Die spiegelnde Reflexion, auch Oberflächenreflexion genannt, wird durch das Reflexionsgesetz (Einfallswinkel = Ausfallswinkel) beschrieben und basiert auf dem Unterschied der Brechungsindices n zweier Stoffe (Gewebe). Im Bereich der Interaktionen zwischen Licht und biologischem Gewebe werden ca. 4-10 % des eingestrahnten Lichts direkt an der Oberfläche reflektiert [77]. Die in das Gewebe eindringenden Photonen werden entsprechend der Brechungsindexunterschiede gebrochen.

Die Richtungsänderung wird durch das Gesetz von Snellius beschrieben [75].

$$n_1 \cdot \sin(\alpha_1) = n_2 \cdot \sin(\alpha_2) \quad (3.12)$$

Analog zu Abbildung 3-7 entspricht α_1 dem Winkel des einfallenden Lichts auf das Lot bezogen und α_2 dem Winkel des gebrochenen Strahls; n_1 (Medium außerhalb des Gewebes; Luft $n = 1$) und n_2 (Gewebe $n \sim 1,4$) sind die zugehörigen Brechungsindices. Laut diesem Gesetz werden Photonen, die in ein Medium mit einem höheren Brechungsindex eindringen, zum Lot gebrochen [75].

Als Remission werden die Photonen bezeichnet, die in das Gewebe eindringen und deren Ausbreitungsrichtung nach diversen Streuprozessen im Gewebe wieder in Richtung der Strahlungsquelle orientiert ist. Dieses Phänomen wird auch als diffuse Reflexion bezeichnet und bildet die Grundlage für die funktionelle kontinuierliche (continuous wave, CW) Nahtinfrarotspektroskopie (im Weiteren als continuous wave functional near-infrared spectroscopy, CW-fNIRS bezeichnet) im Bereich des Kopfes [74].

3.2.1.5 Eindringtiefe in Abhängigkeit von der Wellenlänge

Zur Beschreibung der vom eingestrahlt Licht erreichten Tiefe in biologischem Gewebe wird in der Regel die effektive Eindringtiefe δ verwendet [75, 77].

In diesem Zusammenhang wird unter Verwendung von μ_a und μ_s' der effektive Dämpfungskoeffizient definiert [75].

$$\mu_{\text{eff}} = \sqrt{3 \cdot \mu_a \cdot (\mu_a + \mu_s')} \quad (3.13)$$

Der inverse Wert des Dämpfungskoeffizienten μ_{eff} beschreibt die effektive Eindringtiefe d_{eff} [cm]. Sie gibt die Tiefe des durchstrahlten Materials an, in der die Intensität des eingestrahlt Lichts auf ca. 37 % ($1/e$) der Ausgangsintensität gefallen ist [75].

$$d_{\text{eff}} = \frac{1}{\mu_{\text{eff}}} \quad (3.14)$$

Im Bereich der diffus optischen Anwendung ist darüber hinaus die max. Weglänge des Lichts im Gewebe von entscheidender Bedeutung. Aufgrund der Dominanz von μ_s' im diagnostischen Fenster (600-1000 nm) kann die eigentliche Eindringtiefe der Photonen aufgrund von Vielfachstreuung (Richtungsänderungen) von der zurückgelegten Weglänge abweichen. Durch die in der anatomischen Zielregion (Kapitel 3.1) vorherrschende Vorwärtsstreuung ($g > 0.8$) bietet die Berechnung der Intensität in Abhängigkeit von der Weglänge aber eine erste Näherung.

Die verbleibende Lichtintensität in Abhängigkeit von der im Gewebe zurückgelegten Weglänge d [mm] ergibt sich aus der Gleichung 3.15 [75, 77].

$$I(d) = I_0 \cdot e^{-\sqrt{(3 \cdot \mu_a \cdot (\mu_a + \mu_s')) \cdot d}} \quad (3.15)$$

mit I_0 = Ausgangsintensität, $I(d)$ = Intensität in Abhängigkeit von d .

Im Folgenden werden die Eigenschaften der biologischen Gewebe dargestellt, die wellenlängenabhängig zur Berechnung der Eindringtiefe genutzt werden können.

Im Wesentlichen ist dies nur eine andere Darstellung der optischen Eigenschaften, auf die im Rahmen der Arbeit verzichtet wird, weil die ausreichende Eindringtiefe der CW-fNIRS im Bereich des humanen Kopfes bereits in Forschungsansätzen [14, 88-92] und kommerziell erhältlichen Systemen [74] validiert wurde. Die Ergebnisse eines eigenen simulations-basierten Ansatzes finden sich in Kapitel 5.1.

3.2.2 Optische Eigenschaften biologischer Gewebe

Analog zur Darstellung in Abbildung 3-7 werden die verschiedenen Gewebearten durch den Absorptionskoeffizienten μ_a , den reduzierten Streukoeffizienten μ_s' und die Anisotropie g charakterisiert.

3.2.2.1 Blut

Von den in Kapitel 3.1 dargestellten Komponenten des menschlichen Blutes haben die verschiedenen Hämoglobinderivate den größten Einfluss auf den Absorptionskoeffizienten $\mu_a(\lambda)$ im Wellenlängenbereich von 600-1000 nm (Abbildung 3-9) [93]. Entscheidend für die Änderung des Absorptionsverhaltens von Vollblut ist neben den Anteilen der funktionellen Hämoglobinderivate HbO_2 und HHb der Volumenanteil der zellulären Anteile im Blut (Hämatokrit Wert (Hkt)), davon 96 % Erythrozyten). Der reduzierte Streukoeffizient und die Anisotropie für Vollblut sind bei gleichbleibendem Hämatokrit-Wert (Hkt = 45 %) für die verschiedenen Konzentrationen an HbO_2 und HHb nahezu konstant [93] (Abbildung 3-10). In den folgenden Abbildungen werden die optischen Parameter μ_a , μ_s und g für Vollblut (Hkt = 45 %) dargestellt.

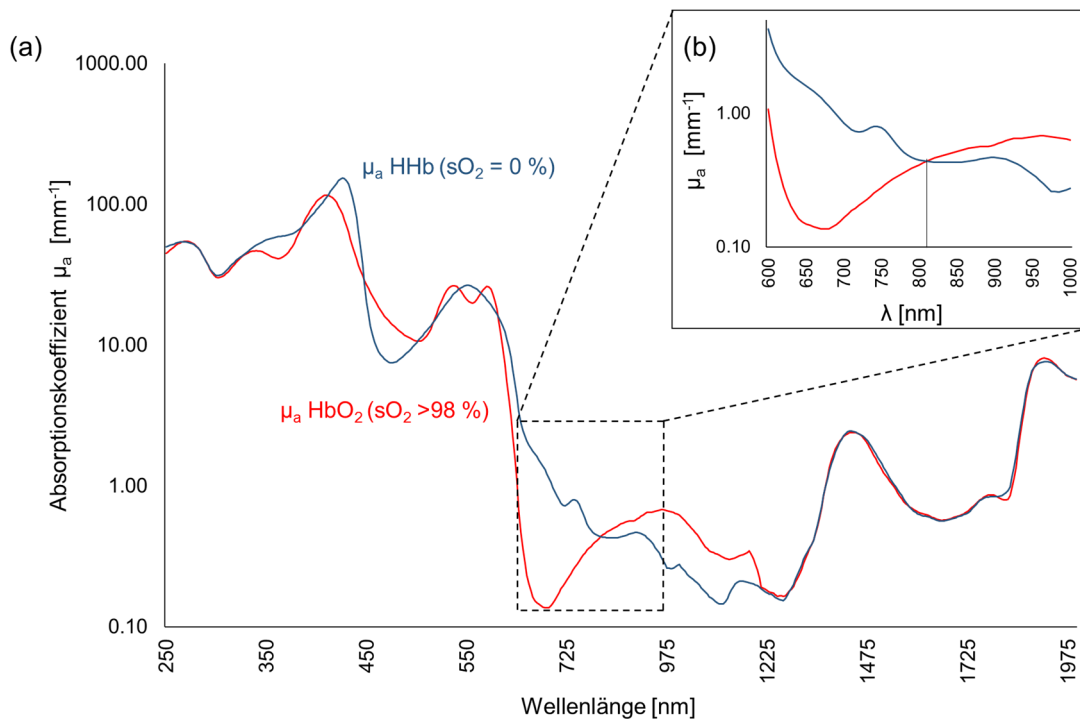


Abbildung 3-9: (a) Absorptionsspektrum $\mu_a(\lambda)$ für Vollblut (Hkt = 45 %); HbO_2 und HHb; (b) Detailansicht optisches Fenster [93].

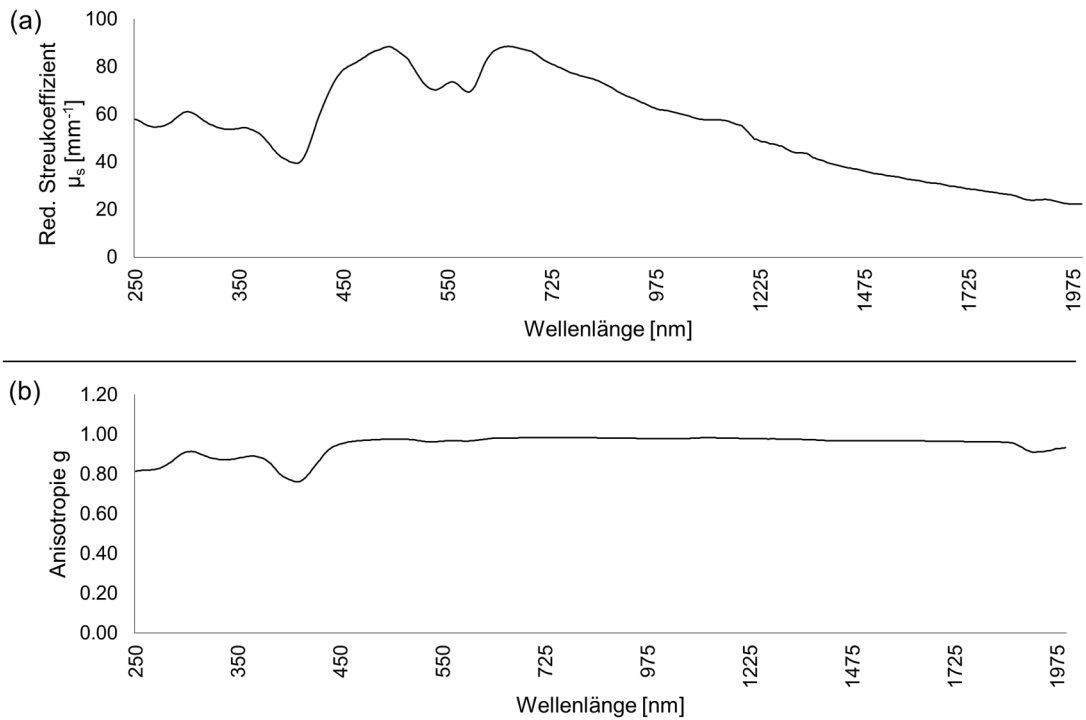


Abbildung 3-10: (a) Reduzierter Streukoeffizient $\mu_s'(\lambda)$ für Vollblut (Hkt = 45 %);
 (b) Anisotropie g für Vollblut (Hkt = 45 %) [93].

3.2.2.2 Schädelknochen

Die optischen Eigenschaften des Schädelknochens sind für den Absorptionskoeffizienten $\mu_a(\lambda)$ (Abbildung 3-11) und die Anisotropie $g(\lambda)$ (Abbildung 3-12) im für die Themenstellung interessanten Wellenlängenbereich nahezu konstant. Der reduzierte Streukoeffizient $\mu_s'(\lambda)$ nimmt mit der Wellenlänge ab. Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit in der Literatur beschränkt sich die Darstellung auf den Bereich von 700-940 nm des diagnostischen Fensters.

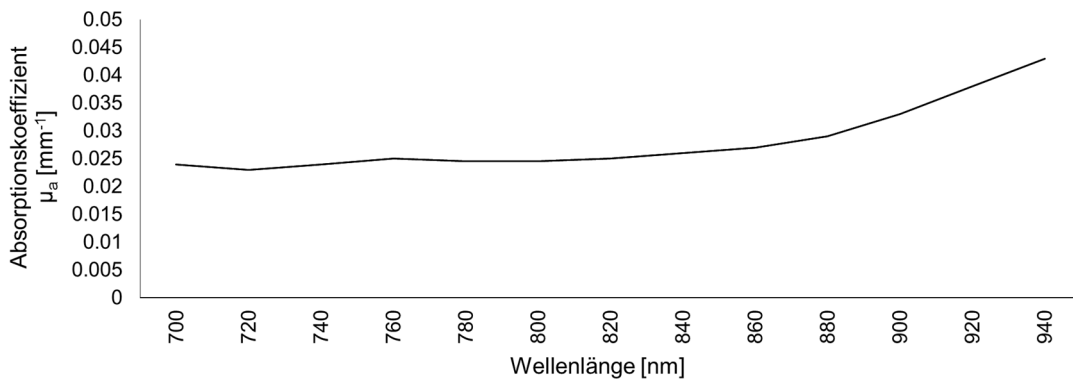


Abbildung 3-11: Absorptionskoeffizient $\mu_a(\lambda)$ von menschlichem Schädelknochen [94].

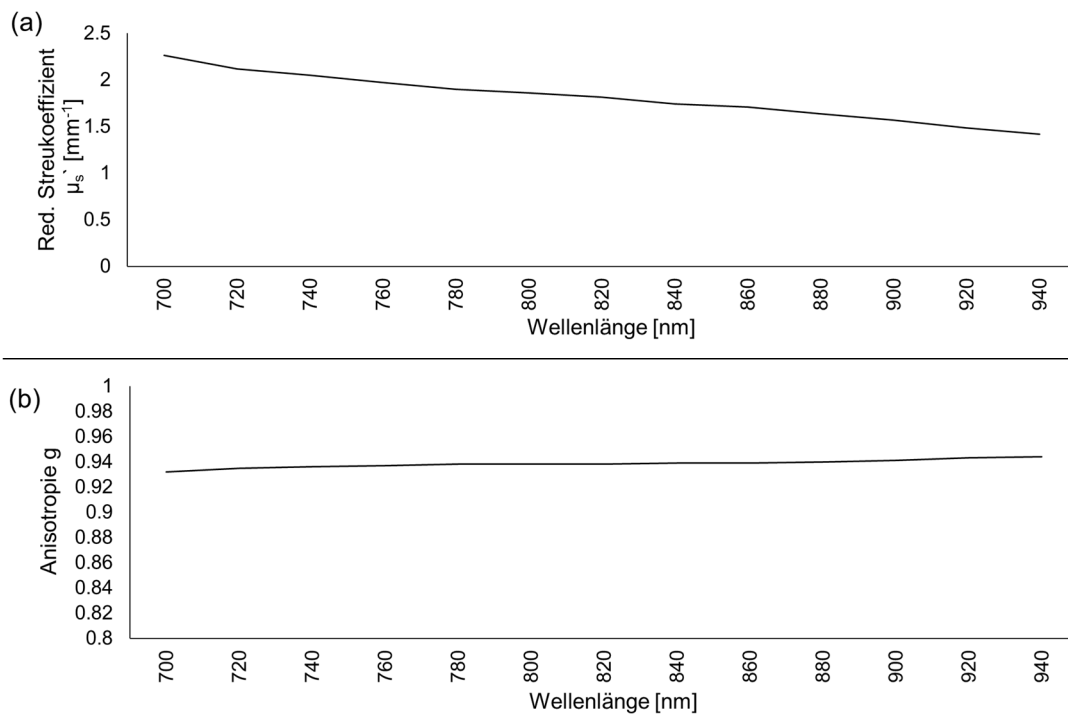


Abbildung 3-12: (a) Reduzierter Streukoeffizient $\mu_s'(\lambda)$ des Schädelknochens; (b) Anisotropie g des Schädelknochens [94].

3.2.2.3 Kopfschwarte

Die optischen Eigenschaften der Kopfschwarte im Bereich von 770-940 nm werden für den Absorptionskoeffizienten $\mu_a(\lambda)$ und den reduzierten Streukoeffizient $\mu_s'(\lambda)$ in Abbildung 3-13 dargestellt. Weiterführende Daten konnten nicht extrahiert werden. Die Anisotropie g im Bereich der Kopfschwarte weist typischerweise Werte im Bereich von 0,7-0,9 auf [79]. Eine Darstellung der Anisotropie über den gesamten Wellenlängenbereich ist für die Kopfschwarte in der Literatur nicht verfügbar.

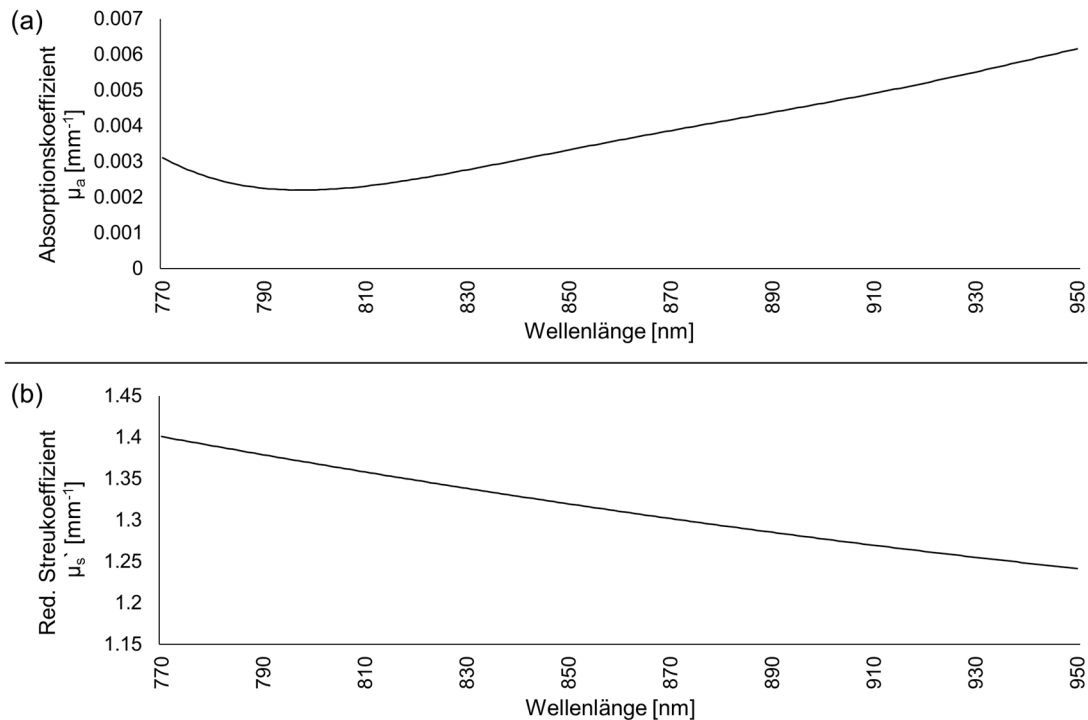


Abbildung 3-13: (a) Absorptionskoeffizient $\mu_a(\lambda)$ der Kopfschwarte;
 (b) Reduzierter Streukoeffizient $\mu_s'(\lambda)$ der Kopfschwarte [95-97].

3.2.3 Messung optischer Eigenschaften

Das Kapitel behandelt im Kontext der vorliegenden Arbeit die Bestimmung des Absorptionskoeffizienten μ_a [mm^{-1}], des reduzierten Streukoeffizienten μ_s' [mm^{-1}] und der Anisotropie g , der im Rahmen der Modellentwicklung erstellten Phantome auf Intralipidbasis zur Simulation der optischen Eigenschaften biologischer Gewebe. Die Detektion der optischen Eigenschaften erfolgt mithilfe eines indirekten Verfahrens (Doppel-Ulbrichtkugel-Technik), welches für die Gewebeoptik dem aktuellen Stand der Technik entspricht [98-101]. Im Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbau (D-UBK-Aufbau, Kapitel 3.2.3.1) werden die diffuse Reflexion (R_d), die totale Transmission (T_t) und die kollimierte Transmission (T_k) bestimmt. Mittels des Inverse Adding-Doubling Algorithmus (Kapitel 3.2.3.2) erfolgt die Berechnung der optischen Eigenschaften basierend auf diesen Werten (R_d , T_t , T_k).

3.2.3.1 Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbau

Zur Messung der diffusen Reflexion (R_d), der totalen Transmission (T_t) und der kollimierten Transmission (T_k) werden grundsätzlich zwei Komponentenanordnungen (Abbildung 3-14) unterschieden [102, 103]. Zur gleichzeitigen Bestimmung von R_d und T_t (a) wird eine Laserdiode der entsprechenden Wellenlänge in einer optischen Achse mit den Öffnungen der Ulbrichtkugeln und der Probe positioniert. Eine in den Strahlengang eingebrachte Linse fokussiert das abgestrahlte Laserlicht (Strahlungsleistung $[W]$) auf die Probe. Das Flügelrad (im Weiteren als Chopper bezeichnet) kodiert das Licht mit einer vorgegebenen Frequenz, die als Referenz im Lock-In-Verstärker zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses (signal-to-noise-ratio, SNR) dient. Die Kugeln stellen funktionelle Einheiten dar, die mit einem Detektor für den gewählten Wellenlängenbereich verbunden sind. Normalerweise besitzen Ulbrichtkugeln drei Ports, den Eingangs-, den gegenüberliegenden Ausgangs- und einen Detektorport. Der Durchmesser der Ports muss deutlich kleiner als der Probendurchmesser sein und die Kugeln schließen bündig mit der Probe, um zusätzliche Reflexionen und Störeinflüsse zu minimieren [103]. Das Innere der Kugeln ist mit einem hochreflektierenden Material beschichtet (Reflexionsgrad $> 98 \%$), um nach einer Vielzahl an Reflexionen eine konstante Strahlung $[W \cdot m^{-2} \cdot sr]$ am Detektor zu erhalten, die über alle Raumwinkel integriert ist.

Durch die Einbringung eines Lichtschutzes (Baffles) wird die direkte Bestrahlung des Detektors verhindert und die funktionelle Einheit komplettiert, weil reflektiertes Licht, das direkt von der Probe auf den Detektor fällt, die Messung entscheidend stören würde. Die Oberfläche der Kugel wird durch die zusätzliche reflektierende Fläche entsprechend vergrößert [103]. Die an den Detektoren anliegenden Intensitäten werden im Folgenden als I_x bezeichnet.

Das auf die Probe treffende Licht wird entsprechend der optischen Eigenschaften in Teilen absorbiert, reflektiert und transmittiert. Analog zu dem beschriebenen Vorgehen werden die Transmissionsmessungen ohne eingebrachte Probe und Reflexionsmessungen gegen einen Reflexionsstandard durchgeführt.

Die Messung der kollimierten Transmission (T_k) erfolgt durch das Einbringen einer zweiten Blende hinter der Küvette anstatt der Ulbrichtkugel. Es werden nur ballistische, d. h. nicht gestreute Photonen detektiert (Abbildung 3-14, b)

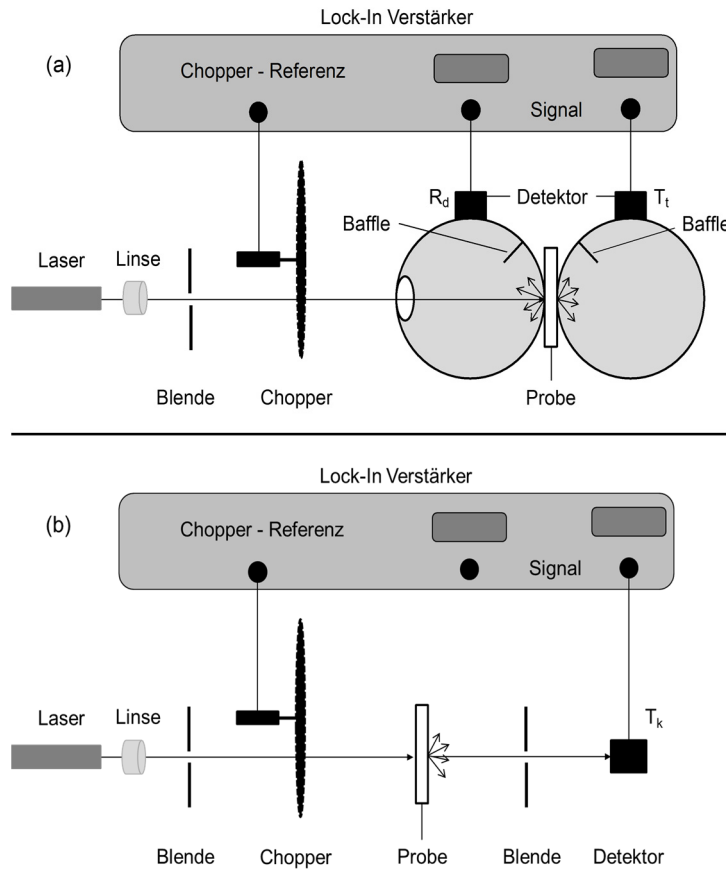


Abbildung 3-14: Skizze des grundsätzlichen Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbaus (basierend auf [102, 103]). (a) Messung der diffusen Reflexion (R_d) und der totalen Transmission (T_t), (b) Messung der kollimierten Transmission (T_k).

Die diffuse Reflexion ergibt sich zu:

$$R_d = \rho_{St} \cdot \frac{I_{R_{Probe}} - I_{R_{leer}}}{I_{R_{St}} - I_{R_{leer}}} \quad (3.16)$$

Tabelle 3-4: Parameter zur Berechnung der diffusen Reflexion.

Parameter	Bedeutung
R_d	Diffuse Reflexion
ρ_{St}	Reflexionsgrad des Standards
$I_{R_{Probe}}$	Reflektierte Detektorintensität mit eingebrachter Probe
$I_{R_{leer}}$	Reflektierte Detektorintensität ohne eingebrachte Probe
$I_{R_{St}}$	Reflektierte Detektorintensität Reflexionsstandard

Die totale Transmission ergibt sich zu:

$$T_t = \frac{I_{T_{\text{Probe}}} - I_{T_{\text{dunkel}}}}{I_{T_{\text{leer}}} - I_{T_{\text{dunkel}}}} \quad (3.17)$$

Tabelle 3-5: Parameter zur Berechnung der totalen Transmission.

Parameter	Bedeutung
T_t	Totale Transmission
$I_{T_{\text{Probe}}}$	Transmittierte Detektorintensität mit eingebrachter Probe
$I_{T_{\text{dunkel}}}$	Detektorintensität bei abgeschalteter Laserdiode
$I_{T_{\text{leer}}}$	Transmittierte Detektorintensität ohne eingebrachte Probe

Die in Abbildung 3-14 (b) visualisierte Anordnung ermöglicht die Detektion der kollimierten Transmission. Der Aufbau dient der Bestimmung der Intensität des Anteils an ballistischen (ungestreuten) Photonen. Die Ulbrichtkugeln können für diese Messung entfernt oder der Austrittsport der zweiten Kugel geöffnet werden. Eine zweite Blende verhindert, dass gestreute Photonen auf die Detektorfläche treffen. Die Messungen werden analog zur totalen Transmission durchgeführt. Die kollimierte Transmission ergibt sich zu:

$$T_k = \frac{I_{T_{k\text{Probe}}} - I_{T_{k\text{dunkel}}}}{I_{T_{k\text{leer}}} - I_{T_{k\text{dunkel}}}} \quad (3.18)$$

Tabelle 3-6: Parameter zur Berechnung der totalen Transmission.

Parameter	Bedeutung
T_k	Kollimierte Transmission
$I_{T_{k\text{Probe}}}$	Detektorintensität kollimierte Transmission bei eingebrachter Probe
$I_{T_{k\text{dunkel}}}$	Detektorintensität bei abgeschalteter Laserdiode
$I_{T_{k\text{leer}}}$	Transmittierte Detektorintensität ohne eingebrachte Probe

3.2.3.2 Inverse Adding-Doubling

Die Inverse Adding-Doubling Methode wurde von van de Hulst [104] zur Lösung der Strahlungs-Transport-Gleichung entwickelt, durch die Arbeitsgruppe um Prahl auf die Anforderungen der Gewebeoptik angepasst und in eine handhabbare Software überführt [86, 102, 105]. Der Algorithmus stellt eine näherungsweise Lösung zur Berechnung des Absorptionskoeffizienten μ_a [mm^{-1}], des reduzierten Streukoeffizienten μ_s' [mm^{-1}] und der Anisotropie g dar. Basierend auf den Eingangsparametern (R_d , T_t , T_k und den Randbedingungen des Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbaus) schätzt der IAD-Algorithmus iterativ die optischen Eigenschaften der Probe (Tabelle 3-7). Die geschätzten Parameter werden in der vorwärts orientierten Simulation zur Berechnung von R_d , T_t und T_k genutzt, und diese mit den gemessenen Parametern verglichen, bis eine entsprechende Genauigkeit erreicht wird. Ein Fehler von ca. 3 % ist laut Prahl [106] im Bereich der Messung diffuser Medien tolerierbar. Das Verfahren hat sich als Standard im Bereich der Bestimmung optischer Eigenschaften von biologischem Gewebe und von diffusen Medien, wie bspw. Intralipidlösungen in dem verwendeten Wellenlängenbereich etabliert [49, 98, 107-116]. Die Spezifikationen des im Rahmen der vorliegenden Arbeit genutzten Ulbrichtkugel-Aufbaus werden in Anhang A dargestellt.

Tabelle 3-7: Eingangs- und Ausgangsparameter des Inverse Adding-Doubling (IAD) Algorithmus [105].

Eingangsparameter	
Allgemeine Parameter	Parameter Ulbrichtkugel-Aufbau
<ul style="list-style-type: none"> • Diffuse Reflexion (R_d) • Totale Transmission (T_t) • Kollimierte Transmission (T_c) • Anzahl an Ulbrichtkugeln • Schichtdicke der Probe • Wandstärke der Küvette • Fokusbereich des Lasers • Brechungsindex der Küvette • Brechungsindex der Probe 	<ul style="list-style-type: none"> • Reflexionskugel <ul style="list-style-type: none"> ○ Kugeldurchmesser ○ Reflexionsgrad der Oberfläche ○ Durchmesser Eingangsport ○ Durchmesser Ausgangsport (Probenport) ○ Durchmesser Detektorport • Transmissionskugel <ul style="list-style-type: none"> ○ Kugeldurchmesser ○ Reflexionsgrad der Oberfläche ○ Durchmesser Eingangsport (Probenport) ○ Durchmesser Detektorport • Durchmesser Ausgangsport
Ausgangsparameter	
<ul style="list-style-type: none"> • Absorptionskoeffizient μ_a • Reduzierter Streukoeffizient μ_s' • Anisotropie g 	

3.2.4 Simulation der Lichtausbreitung in biologischem Gewebe

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird die Lichtausbreitung in biologischem Gewebe mittels Finite-Elemente-Methode (Diffusionsapproximation, COMSOL, COMSOL Multiphysics GmbH) und Monte-Carlo-Methode (Mesh-based Monte Carlo, MMC) realisiert. Vor diesem Hintergrund erfolgt eine Beschränkung auf die Vorstellung dieser beiden Simulationstechniken. Die Lichtausbreitung in biologischem Gewebe kann durch die räumliche Sensitivität (d. h. die mittlere freie Weglänge in jeder Zelle des Modells) beschrieben werden. Diese Verteilung hat für ein Paar aus Lichtquelle und Detektor einen bananenförmigen Verlauf [117-120].

3.2.4.1 Finite-Elemente-Methode (Diffusionsapproximation)

Die Finite-Elemente-Methode ist ein weit verbreitetes Simulationsverfahren zur näherungsweise Annäherung an die schwache Lösung von partiellen Differentialgleichungen. Grundsätzlich wird das zu untersuchende Modell in eine finite Anzahl an Teilgebieten (Elementen) unterteilt, und innerhalb dieser Elemente wird versucht, das Verhalten entsprechend der Fragestellung über sogenannte Ansatzfunktionen zu beschreiben. Die Geometrie der einzelnen Elemente wird über Knoten definiert, über die diese miteinander in Verbindung stehen und an denen externe Kräfte auf das Modell wirken. Diese Matrix der Ansatzfunktionen aller Elemente wird mit den Umgebungs- und Randbedingungen kombiniert und ergibt ein Gleichungssystem, das numerisch gelöst wird. Die Genauigkeit der Lösung ist von der Elementanzahl und der Abbildung des Modells durch die gewählte Elementform abhängig [121-123]. Die Strahlungstransportgleichung (Radiative Transfer Equation, RTE) hat sich als analytisches Modell für die Simulation der Lichtausbreitung in diffus streuenden, trüben Medien etabliert. Die Diffusionsapproximation (DA) stellt einen weit verbreiteten Lösungsansatz der RTE dar [120, 124]. Die DA kann nach Arridge [125] über die Helmholtz-Gleichung ausgedrückt werden. In der Simulationssoftware COMSOL Multiphysics (COMSOL Multiphysics GmbH) ist die Helmholtz-Gleichung wie folgt implementiert:

$$\nabla \cdot (-c \cdot \nabla \cdot u) + a \cdot u = f \quad (3.19)$$

mit $u = \Phi$, $c = D = \frac{1}{3 \cdot (\mu_a + \mu_s)}$, $a = \mu_a$ und $f = S$.

Die Gleichung 3.19 wird nach der Teilchenflussrate für jedes Element des 3D-Modells u [$\text{W}\cdot\text{mm}^{-2}$] gelöst; c repräsentiert den Diffusions- und a den Absorptionskoeffizienten; f [mW] beschreibt die Intensität der CW-Strahlungsquelle [126-129]. Zur vollständigen Beschreibung der Lichtausbreitung werden entsprechende Randbedingungen für zwei Fälle unterschieden:

1. Die Flussrate an den Modellaußenflächen

$$\Phi = 0 \quad (3.20)$$

2. Die Flussrate an den Übergängen verschiedener Materialien wird über die modified Robin Boundary Condition (RBC) [130, 131] in COMSOL repräsentiert (Gleichung 3.21)

$$\Phi + 2 \cdot A \cdot D \cdot \vec{n} \cdot \nabla \cdot \Phi = 0 \quad (3.21)$$

$$A = \frac{2}{\frac{1 - R_0 - 1 + |\cos(\theta_c)|^3}{1 - |\cos(\theta_c)|^3}} \quad (3.22)$$

$$R_0 = \frac{\left(\frac{n_2}{n_1} - 1\right)^2}{\left(\frac{n_2}{n_1} + 1\right)^2} \quad (3.23)$$

$$\theta_c = \arcsin\left(\frac{1}{\frac{n_2}{n_1}}\right) \quad (3.24)$$

mit n_1 = Brechungsindex des Mediums in dem sich das Photon aktuell befindet, n_2 = Brechungsindex des Mediums, in das das Photon übertritt.

3.2.4.2 Monte-Carlo-Methode

Unter dem Begriff Monte-Carlo-Methode/Monte-Carlo-Simulation (MC-Simulationen/MCM) werden stochastische Algorithmen verstanden, die Zufallszahlen nutzen, um unter Ausnutzung des Gesetzes der großen Zahlen analytisch nicht oder nur aufwendig lösbare Probleme numerisch zu lösen [132]. Im Bereich der Lichtausbreitung in biologischem Gewebe haben sich MC-Verfahren ebenfalls als näherungsweise Lösung der RTE etabliert [100]. Diese Verfahren wurden im Laufe der letzten 20 Jahre auf die Verwendung geometrisch komplexer, aus verschiedenen Materialien zusammengesetzter Strukturen angepasst, und die früheren Einschränkungen, bezogen auf die Komplexität und die benötigte Rechenzeit, überwunden. Im Bereich der Gewebeoptik werden nach heutigem Stand der Technik elementnetz-basierte (Mesh-Based) Geometrien als Modell verwendet und die Berechnung durch Einbeziehung von Grafikprozessoren (Graphic Processing Unit, GPUs) und Mehrsträngigkeit (Multithreading) beschleunigt [118, 133, 134]. Im Rahmen dieser Arbeit wird die Software Mesh-Based Monte Carlo (MMC) verwendet [135-140].

Das iterative Vorgehen zur Lichtausbreitungssimulation jedes Photons lässt sich nach Zhu [141] durch einen standardisierten Ablauf beschreiben (Abbildung 3-15).

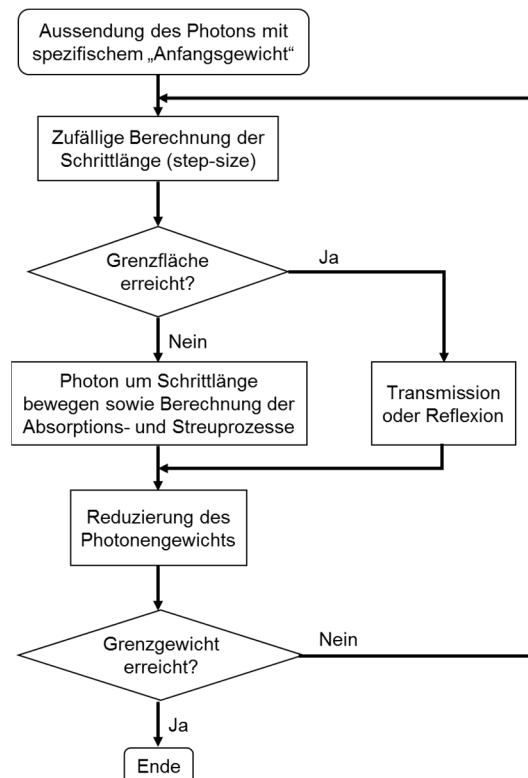


Abbildung 3-15: Photonenausbreitung – Monte-Carlo-Methode (basiert auf [141]).

3.3 Nahinfrarotspektroskopie

Im folgenden Teilkapitel werden die für die Themenstellung relevanten Anwendungsgebiete der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), die notwendige Hard- und Software sowie die mathematischen Prinzipien der Technik dargestellt.

3.3.1 Medizinische Anwendungsgebiete

Die medizinische Anwendung nahinfrarotspektroskopischer Verfahren fokussiert sich auf die Bestimmung von Oxygenierungsänderungen, wobei eine Vielzahl an Applikationsorten (bspw. Gehirn, Muskel [142], Brust [127, 143]) existieren [144, 145]. Darauf basierend kommt NIRS in einer Vielzahl klinischer Fächer zum Einsatz, bspw. in der Herzchirurgie [146], der Gefäßchirurgie [147], der Neurochirurgie [148] und der Neonatologie [149].

Das Monitoring zerebraler Oxygenierungszustände, die Messung des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins, im Hinblick auf verschiedene Fragestellungen ist im Bereich der funktionellen NIRS das dominierende Forschungs- und klinische Anwendungsgebiet [13, 27-29, 48, 74, 89, 91, 92, 150-170].

Vor diesem Hintergrund und im Hinblick auf die Zielstellung der Arbeit (Kapitel 1.2) werden die Ausführungen in den folgenden Unterkapiteln auf die funktionelle Nahinfrarot-spektroskopie (CW-fNIRS) begrenzt.

3.3.2 Klassifizierung funktioneller nahinfrarotspektroskopischer Verfahren und Algorithmen

Die Nahinfrarotspektroskopie lässt sich aufgrund der genutzten physikalischen Prinzipien und der Bereiche kontinuierliche Anwendung (continuous-wave, CW), frequenzbasiert (frequency-domain, FD) und zeitbasiert (time-domain, TD) unterteilen (Abbildung 3-16).

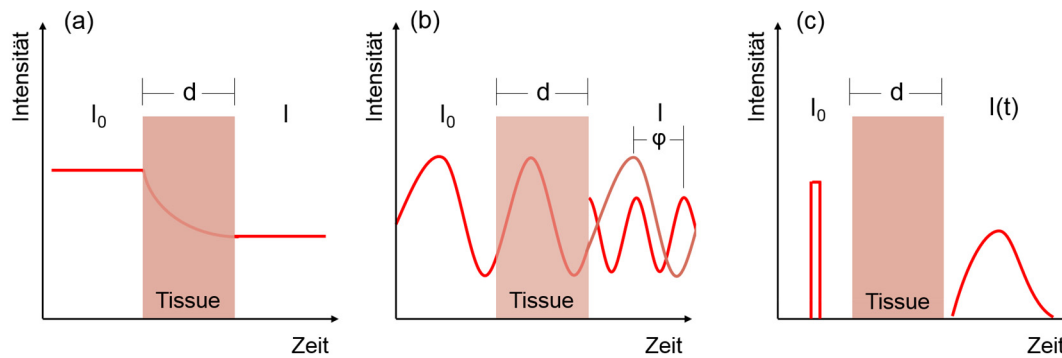


Abbildung 3-16: Nahinfrarotspektroskopische Anwendungsprinzipien.

Während bei CW-NIRS (a) die Intensitätsänderungen einer konstant eingestrahlten Lichtintensität detektiert werden, wird bei FD-NIRS Verfahren (b) die Änderung der Frequenz und der Phasenverschiebung nach der Gewebeinteraktion erfasst und ausgewertet. Die TD-NIRS Verfahren (c) basieren auf der zeitlichen Erfassung und Auflösung der einzelnen Photonen, eines eingestrahlten kurzen Impulses, am Detektor [74].

CW-Verfahren zeichnen sich durch eine hohe Samplingrate, geringe Kosten und eine vergleichsweise geringe Größe der Instrumentierung aus [171].

Im Bereich der CW-fNIRS wird hauptsächlich zwischen zwei Prinzipien zur Generierung und Weiterverarbeitung der Signale unterschieden:

- Modifiziertes Lambert-Beersches Gesetz (Modified Beer-Lambert Law, MBLL)
- Ortsaufgelöste Spektroskopie (Spatially Resolved Spectroscopy, SRS)

Beide Verfahren kommen zur Anwendung, wobei das SRS Verfahren durch die folgenden Vorteile gekennzeichnet ist [172]:

- Messung von Absolutwerten
- Höhere Robustheit gegen Artefakte
- Robustheit gegen Umgebungslicht
- Eliminierung oberflächlicher Effekte

3.3.2.1 Modified Beer-Lambert Law

Hardwareseitig werden für diesen Ansatz grundsätzlich eine Lichtquelle und ein entsprechender Detektor benötigt. Die Anzahl der benötigten Wellenlängen wird durch die entstehende Matrix (Gleichung 3.26) und die zu detektierenden Gewebebestandteile festgelegt.

Das Lambert-Beersche Gesetz (Kapitel 3.2.1.1) wird um einen geometrieabhängigen Term $G(\lambda)$ [einheitslos], der die geometrische Lage zwischen Lichtquelle und Detektor einbezieht sowie den differential path length factor (DPF(λ)) [einheitslos]), erweitert. Der DPF berücksichtigt die zunehmende, zurückgelegte Wegstrecke der Photonen unter Verwendung von μ_s . Die Abstände zwischen Lichtquelle und Detektor werden durch den Term d [cm] abgebildet [74, 82, 173]. Des Weiteren werden die Absorptionsänderungen im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf analysiert, sodass ein Term Δt integriert wird.

Das Modified Beer-Lambert Law (MBLL) ergibt sich zu

$$A(\Delta t, \lambda) = \log_{10} \left(\frac{I_0(\lambda)}{I_{(d)}(\lambda)} \right) = \sum_{i=1}^m \varepsilon_i(\lambda) \cdot c_i(t) \cdot \text{DPF}(\lambda) \cdot d + G(\lambda) \quad (3.25)$$

G wird als zeitunabhängig und konstant angenommen und kann somit für die Betrachtung zeitlicher Änderungen vernachlässigt werden. Es ergibt sich die folgende Matrix (Gleichung 3.26) zur Bestimmung einzelner Konzentrationen der entsprechenden Gewebebestandteile [81, 82, 152].

$$\begin{aligned} A(\Delta t, \lambda_1) &= \sum_{i=1}^m \varepsilon_i(\lambda_1) \cdot c_i(t) \cdot \text{DPF}(\lambda) \cdot d \\ &\vdots \\ A(\Delta t, \lambda_n) &= \sum_{i=1}^m \varepsilon_i(\lambda_n) \cdot c_i(t) \cdot \text{DPF}(\lambda) \cdot d \end{aligned} \quad (3.26)$$

Die typischen Werte für DPF können aus der Literatur extrahiert werden [81, 83, 174].

3.3.2.2 Spatially Resolved Spectroscopy

Für die Anwendung der SRS Technik werden eine Lichtquelle und mindestens zwei Detektoren in unterschiedlichen Abständen zur Quelle oder vice versa benötigt. Es werden die Intensitäten aller Detektoren kontinuierlich erfasst und die Dämpfungsneigung (attenuation slope) berechnet.

$$\frac{\partial A}{\partial d} \quad \text{mit } A = -\log_{10} \left(\frac{I}{I_0} \right) \quad (3.27)$$

Dieser Wert wird in die Gleichung 3.27 eingesetzt, um die entsprechenden Absorptionskoeffizienten μ_a der einzelnen Gewebebestandteile zu berechnen. Die mit zunehmendem Abstand zur Lichtquelle abnehmenden Lichtintensitäten werden durch die Multiplikation mit einem Gewichtungsfaktor auf ein vergleichbares Niveau gebracht [173]. Die Gleichung basiert auf der approximierten Lösung für die Diffusionsgleichung zur Beschreibung der Lichtausbreitung eines kurzen Laserpulses in einem semi-infinitem homogenen Medium [175].

$$\frac{\partial A}{\partial d} = \frac{1}{\ln(10)} \cdot \left(\sqrt{(3 \cdot \mu_a \cdot \mu_s') + \frac{2}{d}} \right) \quad (3.28)$$

μ_s' kann im nahinfraroten Bereich, im diagnostischen Fenster, als annähernd konstant angenommen werden, sodass sich die Gleichung entsprechend zu 3.30 umformen lässt. Um die geringen Änderungen von μ_s' zu berücksichtigen, wurde der Term aus 3.29 eingefügt.

$$\mu_s' = k \cdot (1 - h \cdot \lambda) \quad (3.29)$$

h beschreibt die normalisierte Steigung von μ_s' und k ist ein konstanter Faktor zur Erhöhung der Genauigkeit [173].

$$k \cdot \mu_a(\lambda) = \frac{1}{3 \cdot (1 - h \cdot \lambda)} \cdot \left(\ln(10) \cdot \frac{\partial A(\lambda)}{\partial d} - \frac{2}{d} \right)^2 \quad (3.30)$$

Durch die Verwendung mehrerer Wellenlängen und der Beziehung

$$\mu_a(\lambda) = \epsilon(\lambda) \cdot c \quad (3.31)$$

kann analog zu Gleichung 3.26 eine Matrix aufgestellt und hinsichtlich der einzelnen Konzentrationen gelöst werden [173].

3.3.3 Instrumentierung

Die Hardware eines NIRS Systems lässt sich in drei Teilbereiche untergliedern, den Sensor inklusive Lichtquelle(n) und Detektoren, die zusätzliche Hardware und die verwendete Software zur Signalverarbeitung und Signalauswertung. Im Sensor ist zusätzlich ein Lichtschutz eingebracht um Shuntlicht (Lichteinfall am Detektor von Photonen ohne vorherigen Kontakt mit dem Messvolumen) zu vermeiden.

Es gibt bereits eine Vielzahl von Systemen am Markt, die jeweils auf eine spezielle Fragestellung zugeschnitten sind [74]. Vor diesem Hintergrund wird im Rahmen der Arbeit nur ein allgemein gehaltener, themenrelevanter Überblick über die Systemkomponenten gegeben.

Grundsätzlich besteht ein CW - fNIRS System aus der Sensoreinheit, der weiterverarbeitenden Hardware und einer Softwarekomponente (Abbildung 3-17).

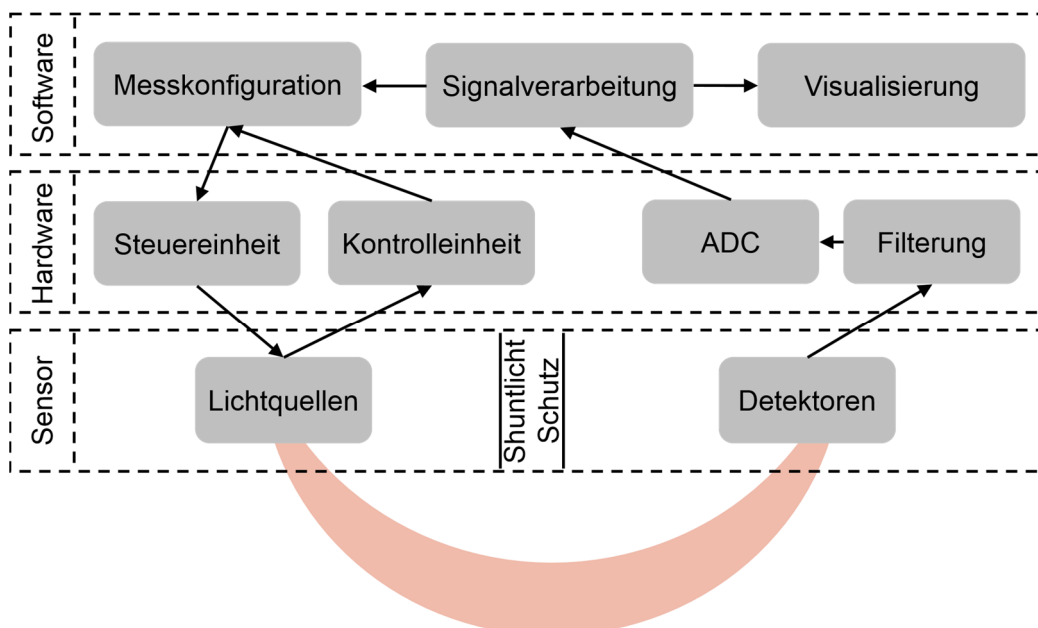


Abbildung 3-17: Aufbau CW-fNIRS System, basierend auf [176].

Auf der Hardwareebene werden eine Steuer- und eine Kontrolleinheit zur Ansteuerung der Lichtquellen sowie eine Filterung und Analog-Digital-Umwandlung (ADC) zur Signalerfassung benötigt. Die Konfiguration, Signalverarbeitung und Visualisierung werden auf der Softwareebene durchgeführt. Die verwendeten Softwaretools sind firmenspezifisch oder durch Arbeitsgruppen auf relevante Fragestellungen zugeschnitten. Vor diesem Hintergrund wird im Rahmen der Arbeit nur auf die erstellte Software (Anhang D) eingegangen.

3.3.3.1 Lichtquelle

Für die Anwendung am menschlichen Kopf finden in der Regel Leuchtdioden (LED) und Laserdioden (LD) Anwendung [74]. Die Komponenten weisen im Bereich der Lichterzeugung, Handhabung sowie weiterer Eigenschaften entscheidende Unterschiede auf (Tabelle 3-8). Beide erzeugen grundsätzlich Elektrolumineszenz durch das Anlegen eines elektrischen Feldes und der damit verbundenen Rekombinationsprozesse am p-n-Übergang [177]. Die emittierte Wellenlänge ist dabei abhängig vom Halbleitermaterial und seiner Dotierung. Laserdioden basieren auf stimulierter Emission mit einer schmalen Bandbreite, während LEDs den Prozess der spontanen Emission zur Lichterzeugung nutzen, wodurch sich eine größere Bandbreite ergibt. Aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Prinzipien sind LDs durch einen schmalen Arbeitsbereich charakterisiert, wohingegen sich die Intensität von LEDs über einen vergleichsweise breiten Bereich leicht einstellen lässt [178, 179].

Tabelle 3-8: Vergleich der Lichtquellenarten [74, 176, 178, 179].

Parameter	LD	LED
Spektrale Bandbreite	1-10 nm	~ 20 nm
Baugröße	Groß	Klein
Instrumentierungsaufwand	Hoch	Niedrig
Wellenlängenverfügbarkeit	Gering	Groß
Kosten	Hoch	Niedrig
Sicherheit	Geringer	Höher
Arbeitsbereich	Schmal	Leicht steuerbar
Temperaturstabilität	Gering	Hoch
Energieverbrauch	Hoch	Niedrig

Durch die Entwicklungen im Bereich der LED-Technik sind die Ausgangsleistung, spektrale Bandbreite und Pulsbreite für diffus optische Anwendungen annähernd vergleichbar [176].

3.3.3.2 Detektoren

Für optische Anwendungen im „diagnostischen Fenster“ (Wellenlängenbereich 600-1000 nm) können grundsätzlich drei Detektortypen unterschieden werden (Tabelle 3-9):

- Photodioden (PD)
- Avalanche Photodioden (APD)
- Photomultiplier (PMT)

Hauptsächlich finden davon PD und APD Anwendung in der Praxis [74].

Tabelle 3-9: Gegenüberstellung verschiedener Detektorarten [177].

Parameter	PD	APD	PMT
Verstärkung	-	Moderat	Hoch
Dynamikbereich	Groß	Moderat	Moderat
Größe	Klein	Klein	Klobig
Versorgungsspannung	1 V	100 V	1 kV
Stabilität	Gut	Moderat	Moderat

Basierend auf den erforderlichen Versorgungsspannungen der einzelnen Detektoren ist für den Einsatz in einem direkt am Patienten zur Anwendung kommenden Sensor nur der Einsatz von Photodioden möglich. Des Weiteren zeichnen sie sich durch einen großen Dynamikbereich von 100 dB aus und erfordern keine Stabilisierung oder Kühlung.

Vor diesem Hintergrund erfolgt eine Beschränkung auf die Funktionsweise der Photodiode.

Absorbierte Photonen ausreichender Energie erzeugen Ladungsträger (Elektron-Loch-Paare) in der Raumladungszone der Halbleiter-Diode, die in Richtung der

Anode „wandern“. Dieser Vorgang wird als innerer photoelektrischer Effekt bezeichnet und erzeugt einen messbaren zur einfallenden Lichtintensität proportionalen Strom [177, 180]. Grundsätzlich werden Silizium (Si) und Indium-Gallium-Arsenid (InGaAs) Photodioden aufgrund der verwendeten Element-halbleiter und des Detektionsbereichs für optische Sensorik im Bereich biologischer Gewebe verwendet. Si-Photodioden besitzen einen spektralen Empfindlichkeitsbereich von 400-1100 nm, wohingegen InGaAs-Photodioden einen Detektionsbereich von 900-1700 nm aufweisen (Abbildung 3-18).

Zur Instrumentierung im „optischen Fenster“ (600-1000 nm) werden standardmäßig Si-Photodioden eingesetzt. Das Signal-Rausch-Verhältnis der Photodioden wird durch folgende Rauschquellen beeinflusst [74]:

- Schrotrauschen
- Thermisches Rauschen
- Dunkelstrom

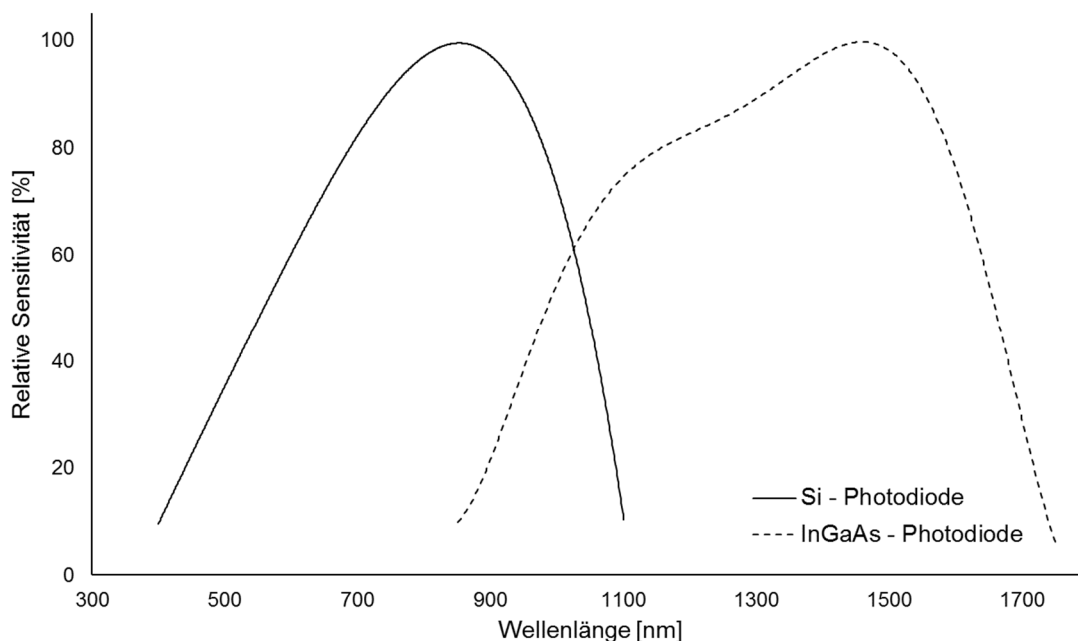


Abbildung 3-18: Relative Sensitivität von Si und InGaAs Photodioden [181, 182].

Das Schrotrauschen entsteht durch die Teilchennatur des Lichts, aufgrund derer der Lichtstrom als stetiges Eintreffen einzelner Photonen definiert ist. Es wird durch eine Gaußverteilung näherungsweise beschrieben und kann durch eine

Abschirmung des Detektors minimiert werden. Das thermische Rauschen entsteht durch die mit der Erwärmung der elektrischen Schaltung einhergehende Erzeugung von stochastisch ungeordneten Ladungsträgern und kann durch das Schaltungsdesign und/oder zusätzliche Kühlung in einen Bereich gebracht werden, der vernachlässigbar ist.

Als Dunkelstrom wird die Gleichstromkomponente bezeichnet, die ohne einfallende Photonen aufgrund von thermischen Bewegungen detektiert werden kann [177].

3.3.3.3 Weitere Hardwarekomponenten

Komplettiert wird die Hardware auf dem gewählten Abstraktionslevel (Abbildung 3-17) durch eine Steuer- und Kontrolleinheit auf der Seite der Signalerzeugung (Lichtquellensteuerung), welche die Intensität (Ausgangsleistung, Pulsfrequenz und Pulsdauer) regelt. Auf der Detektorseite werden vor der Digitalisierung der analogen Signale fragestellungsabhängig hardwareseitig Filter eingebracht. Die im Bereich Hardware (Abbildung 3-17) verwendeten Komponenten sind in der Regel Eigenentwicklungen. Vor diesem Hintergrund beschränkt sich im Rahmen der Arbeit die Vorstellung auf die zu den der Fragestellungen entwickelten Komponenten (Kapitel 4).

3.4 Referenzsysteme

Die Referenzsysteme zur Messung des Zielparameters, der Sauerstoffsättigung und der physiologischen Randbedingungen (Kapitel 3.1.2) werden in CO-Oxymetrie-, Spektrophotometrie- und Blutgasanalytik-Systeme unterteilt.

Letztere dienen der Bestimmung der Blutgase, Metaboliten und Elektrolyte, während die Oxymetrie-Systeme zur Bestimmung der Konzentrationen der Hämoglobinderivate und der daraus berechneten Sauerstoffsättigung sowie der Gesamt-Hämoglobinkonzentration eingesetzt werden [183]. Die auf diese Weise durchgeführte Analyse der einzelnen Parameter stellt den klinischen „Goldstandard“ dar [184]. Die Systeme werden in kontinuierliche und diskontinuierliche unterteilt.

3.4.1 Diskontinuierliche Referenzsysteme

3.4.1.1 CO-Oxymetrie

Unter CO-Oxymetrie wird der Einsatz von multi-spektralen Lichtquellen, im Bereich von 460-680 nm, in Kombination mit Photospektrometern zur Bestimmung der verschiedenen Hämoglobinderivate und der Sauerstoff-sättigung verstanden (Tabelle 3-10). Die chemisch hämolysierten, mit Antikoaganzien versehenen Vollblutproben werden vom Gerät aspiriert und in der Durchflussküvette auf eine konstante Temperatur erwärmt. Die eigentliche Methode beruht auf dem Vergleich der wellenlängenspezifischen Absorptionsspektren unter Einbeziehung der Absorptionskoeffizienten der Hämoglobinderivate und der Lösung des sich ergebenden Gleichungssystems hinsichtlich der Konzentrationen der Parameter [183, 185].

Aus den gemessenen Konzentrationen wird die Sauerstoffsättigung in % berechnet:

$$sO_2 = \frac{O_2Hb}{100 - (CoHb + MetHb)} \cdot 100 \quad (3.32)$$

mit

$$O_2Hb = \frac{O_2Hb}{HHb + O_2Hb + CoHb + MetHb} \cdot 100 \quad (3.33)$$

Die Hämoglobin-Gesamtkonzentration ergibt sich als:

$$ctHb = c(O_2Hb) + c(HHb) + c(COHb) + c(MetHb) \quad (3.34)$$

Tabelle 3-10: Relevante Parameter der CO-Oxymetrie.

Parameter		Einheit
Hämoglobin-Gesamtkonzentration	tHb	$g \cdot dl^{-1}$
Oxygeniertes Hämoglobin	O_2Hb	%
	$c(O_2Hb)$	$g \cdot dl^{-1}$
Deoxygeniertes Hämoglobin	HHb	%
	$c(HHb)$	$g \cdot dl^{-1}$
Carboxyhämoglobin	COHb	%
	$c(COHb)$	$g \cdot dl^{-1}$
Methämoglobin	MetHb	%
	$c(MetHb)$	$g \cdot dl^{-1}$
Sauerstoffsättigung	sO_2	%

3.4.1.2 Blutgasanalytik

Im Bereich der modernen Blutgasanalytik-Systeme wird zwischen elektrochemischen und optischen Verfahren unterschieden. Grundsätzlich werden mit beiden Verfahren die folgenden Parameter bestimmt:

Tabelle 3-11: Relevante Parameter der Blutgasanalytik.

Parameter		Einheit
pH-Wert	pH	
Kohlenstoffdioxid Partialdruck	pCO_2	mmHg
Sauerstoff Partialdruck	pO_2	mmHg
Glucose	Glu	$mg \cdot dl^{-1}$
Natrium	Na^+	$mmol \cdot l^{-1}$
Calcium	Ca^{++}	$mmol \cdot l^{-1}$
Kalium	K^+	$mmol \cdot l^{-1}$

Die optischen Verfahren beruhen zur Detektion von pO_2 auf der Anregung fluoreszierender Farbstoffe (Fluoreszenzdauer von O_2 -Konzentration abhängig) in Kombination mit der Quantifizierung unter Einbeziehung der Stern-Volmer-Gleichung. pCO_2 wird auf der Basis von Absorptionsmessungen unter Verwendung des Lambert-Beerschen Gesetzes bestimmt. Der pH-Wert der Probe wird durch die spez. Absorption eines Farbindikators im sichtbaren Spektralbereich bestimmt [183].

Das im Rahmen der Arbeit eingesetzte Blutgasanalytik-System (GEM3000, Instrumentation Laboratory) wird den elektrochemischen Verfahren zugeordnet. Zur Bestimmung von pO_2 (Amperometrie, Elektrode nach Clark), pH (potentiometrische Glaselektrodenkette) und pCO_2 (membranüberzogene potentiometrische Glaselektrodenkette, Elektrode nach Stow-Severinghaus) werden die aufgrund der Konzentrationen der einzelnen Komponenten auftretenden Ströme bzw. Spannungen an elektrochemischen Elektroden, die mit integrierten chemospezifischen Membranen beschichtet sind, detektiert [185]. Der Reduktionsstrom (pO_2) bzw. die Spannung (pH und pCO_2), der/die sich nach Anlegen einer Polarisierungsspannung zwischen den Elektroden (Arbeitselektrode in Kontakt zur Probe und Referenzelektrode) aufgrund der Änderung der Konzentration einstellt, verhält sich proportional zur Gaskonzentration bzw. zum pH-Wert. Der Aufbau dieser Sensoren wird nach dem Einstabmesskettenprinzip realisiert [183]. Die pCO_2 Elektrode ist im Wesentlichen eine modifizierte pH-Glaselektrodenkette mit einer zusätzlich eingebrachten kohlenstoffdioxid-permeablen Membran.

Mittels ionenselektiver Elektroden auf Polyvinylchloridbasis (PVC) können die Elektrolyte Natrium (Na^+), Kalium (K^+) und Calcium (Ca^{++}) detektiert werden. Es stellt sich aufgrund der Bindungseigenschaften der spezifischen Stoffe an die jeweilige Membran ein elektrisches Potential im Vergleich zur Bezugslektrode ein, aus dem unter Einbeziehung der Nernst-Gleichung die einzelnen Konzentrationen bestimmt werden können [185].

Vor der Detektion der Einzelkonzentrationen wird die Probe innerhalb des Systems auf 37 °C erwärmt und das System mit entsprechenden Lösungen kalibriert.

3.4.2 Kontinuierliche Referenzsysteme

3.4.2.1 Spektrophotometrie

Im Bereich spektrophotometrischer Systeme wird zunächst zwischen Atom- und Molekülspektroskopie unterschieden. Von den molekülspektroskopischen Verfahren kam die Schwingungsspektroskopie bzw. deren Unterkategorie die Nahinfrarotspektroskopie im Rahmen der vorliegenden Arbeit zum Einsatz. Das Verfahren basiert auf der Schwingungsfähigkeit der Moleküle, deren spezifische Anregungsfrequenz (Wellenlänge) charakteristisch für einzelne Stoffe ist. Diese Eigenschaft kann zur Detektion und Bestimmung einzelner Stoffe und deren Konzentrationen genutzt werden [186].

Die auf dem Lambert-Beerschen Gesetz basierende Messung des Transmissionsgrades ist die am häufigsten eingesetzte Methode, die sich durch eine einfache technische Anordnung auszeichnet [187, 188].

Aus technischer Sicht besteht ein nahinfrarotspektroskopisches System zur Transmissionsmessung aus den folgenden Komponenten:

- Lichtquelle des entsprechenden Wellenlängenbereichs
- Für den entsprechenden Wellenlängenbereich transparente Küvette
- Spektrometereinheit (in diesem Fall ein Gitterspektrometer)

Ein Gitterspektrometer nutzt Beugungs- und Interferenzphänomene zur Analyse einer spektralen Intensitätsverteilung: die detektierte Intensität als Funktion der Wellenlänge. Die von der Lichtquelle abgestrahlten elektromagnetischen Wellen durchstrahlen die Probe und treffen auf die Spektrometereinheit. Die auf den Eintrittsspalt fokussierte Strahlung wird kollimiert, um das Gitter möglichst großflächig auszuleuchten. Die Detektion der vom Gitter reflektierten Strahlung erfolgt mittels eines ladungsgekoppelten Bauteils (Charge-Coupled Device, CCD) [189].

3.5 Zusammenfassung

Basierend auf den dargestellten Grundlagen wird die in Kapitel 1 fixierte Themenstellung bearbeitet.

Die anatomische Zielregion (Kapitel 3.1.1) wird durch die Kopfhaut (Layer 1, Schichtdicke 4-8 mm), den Schädelknochen (Layer 2, Schichtdicke 4-10 mm), das Zielgefäß (Layer 3, Sinus sigmoideus, Durchmesser ~ 5 mm) und das Gehirn inkl. des Liquor cerebrospinalis (Layer 4) charakterisiert. Es ergibt sich eine, auf der Basis von Literaturdaten eingeschätzte, Tiefenlage des Gefäßes zwischen 8 und 18 mm. (Verifizierung der Literaturwerte in Kapitel 5.2.2 anhand von bildgebenden Systemen am Menschen).

Für die angestrebte Detektion der Oxygenierungszustände im Zielgefäß werden in Kapitel 3.2.2 die dafür relevanten physiologischen Randbedingungen und Parameter dargestellt. Der Normbereich der zerebralen venösen Sauerstoffsättigung liegt im Bereich von ~ 50 und 75 %. Die folgenden Parameter haben einen Einfluss auf die Sättigung und/oder müssen im Labormodell zur Abbildung der Zielregion im physiologischen Bereich konstant gehalten werden:

- pH-Wert
- CO₂-Partialdruck (pCO₂)
- Temperatur
- Hämoglobin-Gesamtkonzentration (tHb)
- Glukose (Glu)

Zur nicht-invasiven Extraktion der Sauerstoffsättigung im Bereich des humanen Kopfes eignen sich nahinfrarotspektroskopische Methoden.

Für das in die Zielregion eingestrahlte Licht ergeben sich die folgenden Wechselwirkungen mit dem biologischen Gewebe:

- Transmission
- Absorption
- Reflexion/Remission

Mittels dieser Phänomene lässt sich die Lichtausbreitung in biologischem Gewebe, der Zielregion, anhand seiner optischen Eigenschaften

- Absorptionskoeffizient μ_a [mm^{-1}]
- Reduzierter Streukoeffizient μ_s' [mm^{-1}]
- Anisotropie g

charakterisieren (Kapitel 3.2.2).

Die Zielregion (Kopfhaut und Schädelknochen) ist, im Bereich des „diagnostischen Fensters“ von $\sim 600\text{-}1000$ nm (Kapitel 3.2.1), annähernd transparent für die eingestrahelten Wellenlängen. Die funktionellen Hämoglobinderivate agieren als Hauptabsorber, wodurch die Detektion der Sauerstoffsättigung ermöglicht wird.

Zur Messung dieser optischen Eigenschaften kann die Doppel-Ulbrichtkugel-Technik in Kombination mit dem IAD-Algorithmus verwendet werden (Kapitel 3.2.3). Die zur weiteren Themenbearbeitung essentielle Simulation der Lichtausbreitung in der Zielregion kann basierend auf den detektierten Eigenschaften mit der Monte-Carlo-Methode (Kapitel 3.2.4.1) oder der Finite-Elemente-Methode (mittels Diffusionsapproximation) (Kapitel 3.2.4.2) erfolgen.

Im fNIRS Bereich werden die TD-NIRS, FD-NIRS und CW-NIRS unterschieden (Kapitel 3.3.2). Die für die Themenstellung relevanten CW-Systeme senden kontinuierlich Licht in die Zielregion und berechnen aus der Absorption bei verschiedenen Wellenlängen und/oder der Einbeziehung der Entfernung zwischen Quelle und Detektor die Oxygenierungsänderungen (Kapitel 3.3.2.2). Die Systeme bestehen im Wesentlichen aus dem Sensor (Lichtquelle, Detektor) sowie der Hardware und Software zur Ansteuerung und Weiterverarbeitung der Signale (Kapitel 3.3.3).

Zur Validierung der mit der CW-fNIRS Technik detektierten Oxygenierungszustände bilden diskontinuierliche Blutgasanalytik- und Oxymetrie-Systeme den klinischen Goldstandard (Kapitel 3.4). Des Weiteren können Spektrophotometriesysteme mit eingebrachter Durchflussküvette als kontinuierliche Referenz genutzt werden.

4

Material und Methodik

Basierend auf der Literaturrecherche untergliedert sich das methodische Vorgehen in drei Teilbereiche (vertikale Säulen) und drei Generationen (horizontal) (vgl. Abbildung 2-1). Die Bereiche Simulation und Modellaufbau lieferten Eingangsparmeter für die Konzeption und zur Evaluierung der Sensorik. Für die Bearbeitung der Themenstellung war der Bereich Sensorentwicklung, basierend auf den physikalischen und physiologischen Grundlagen, federführend.

Der Methodikteil unterteilt sich somit in die folgenden Bereiche:

- Simulation (Kapitel 4.1)
 - Generation 1 - Finite-Elemente-Methode (FEM)
 - Generation 2 - Monte-Carlo-Methode (MCM)
- Modellaufbau (Kapitel 4.2)
 - Generation 1 - Labormodell I
 - Generation 2 - Labormodell II

- Sensorentwicklung (Kapitel 4.3)
 - Generation 1 - Sensorgeneration I
 - Generation 2 - Sensorgeneration II
 - Generation 3 - Sensorgeneration III
- Messphasen (Kapitel 4.4)
 - Generation 1 - Messphase I
 - Generation 2 - Messphase II
 - Validierung I
 - Validierung II

Aus der gewählten Systematik ergab sich die Kombination der verschiedenen Labormodelle I und II mit den Sensorgenerationen I und II in den Messphasen I und II (Tabelle 4-1). Für Generation 3 erfolgte die Weiterentwicklung der Sensorgeneration II in ein industriell gefertigtes Design (Sensorgeneration III).

Tabelle 4-1: Generationsbezogene Vernetzung der Teilgebiete.

	Generation 1	Generation 2
Simulation	<u>Finite-Elemente-Methode</u> Unter Betrachtung des <ul style="list-style-type: none"> • Festkörpermodells sowie des <ul style="list-style-type: none"> • Labormodells I 	<u>Monte-Carlo-Methode</u> Unter Betrachtung des <ul style="list-style-type: none"> • Festkörpermodells
Modellaufbau	Labormodell I Festkörpermodell	Labormodell II
Sensorentwicklung	Sensorgeneration I	Sensorgeneration II
Messphase	I - Einstrom der Perfusionslösung I, I - Vergleich Labormodell I und Festkörpermodell	II - Validierung I: Dynamische Variation von sO_2 (99 % - 55 %) II - Validierung II: Plateaubildung von sO_2 (99 % - 75 % - 50 % - 25 %)

Die Abbildung des Blutflusses im Zielgefäß (Sinus sigmoideus) wurde für die Labormodelle I und II sowie die damit verbundenen praktischen Messphasen I und II umgesetzt. Im Simulationsmodell war die Einbringung der Komponente Blutfluss nicht umsetzbar.

4.1 Simulation

Das methodische Vorgehen im Bereich der Simulation unterteilt sich in die Bereiche der Finite-Elemente-Methode (FEM) und der Monte-Carlo-Methode (MCM). Die Finite-Elemente-Methode (Software: COMSOL (COMSOL AB)) berechnete die Lichtintensitätsverteilung, um den Einfluss von Blutgefäßen und grundsätzliche Anforderungen an die Sensor- und Labormodellentwicklung zu ermitteln (Generation 1). Die Monte-Carlo-Methode (Software: Mesh-based Monte Carlo (MMC)) diente der Nachverfolgung der ins Gewebe eingestrahlenen Photonen für einzelne Quelle-Detektor-Paare und der erreichten Eindringtiefen (Generation 2).

Die Simulation wurde für beide Ansätze mit einem PC der Firma DELL (Dell Inc., Intel(R) Core(TM) i7-3770 CPU @ 3.4 GHz, 16.0 GB DDR3 RAM, AMD Radeon HD 7000, 500 GB HDD, Windows 7 Service Pack 1) durchgeführt.

Als Strahlungsquelle diente in beiden Ansätzen eine Punktlichtquelle mit 6 mW Abstrahlleistung und einer Wellenlänge von 808 nm (isosbestischer Punkt von Hämoglobin ab, unabhängig von Sauerstoffsättigungsänderungen). Zur Anwendbarkeit der Diffusionstheorie (Generation 1) war die Positionierung der Lichtquelle in der Tiefe von $1/\mu_s$ als Randbedingung notwendig.

4.1.1 Generation 1 – Finite-Elemente-Methode

4.1.1.1 Zielsetzung

Die Simulationsbetrachtungen unter Einsatz der Finite-Elemente-Methode umfassten zwei Bearbeitungsschritte und Zielsetzungen.

- Festkörpermodell
 - **Ziel 1:**
Simulation der Lichtausbreitung unter Berücksichtigung eines eingebrachten Blutgefäßes
 - **Ziel 2:**
Abhängigkeit der Lichtausbreitung von der Positionierung des Sensors zur Ausrichtung des Zielgefäßes (In Flussrichtung, Quer zur Flussrichtung)

- Labormodell I
 - **Ziel 1:**
Darstellung der Lichtausbreitung im sphärischen Labormodell I
 - **Ziel 2:**
Abhängigkeit der detektierten Lichtintensität von der Sensorgeometrie/Sensorpositionierung am Labormodell I (horizontal - Sphärisch, vertikal - Linear)

Die physikalischen Randbedingungen, die Intensität der Lichtquelle sowie die Methodik in der Auswertung waren für beide Modelle (Festkörpermodell und Labormodell I) abgebildet mittels der Finite-Elemente-Methode (FEM)) identisch. Aufgrund verfahrensbedingter Limitierungen der FEM sind die für die Messphasen I und II eingesetzten Modelle (Festkörpermodell und Labormodell I) nicht komplett identisch mit der simulationsbasierten Nachbildung. Die Komponente Blutfluss im Zielgefäß konnte nicht betrachtet werden.

4.1.1.2 3D-Modelle

Das nachgebildete Festkörpermodell (Abbildung 4-1) hatte die Maße 100 mm · 100 mm · 22 mm (L · B · H).

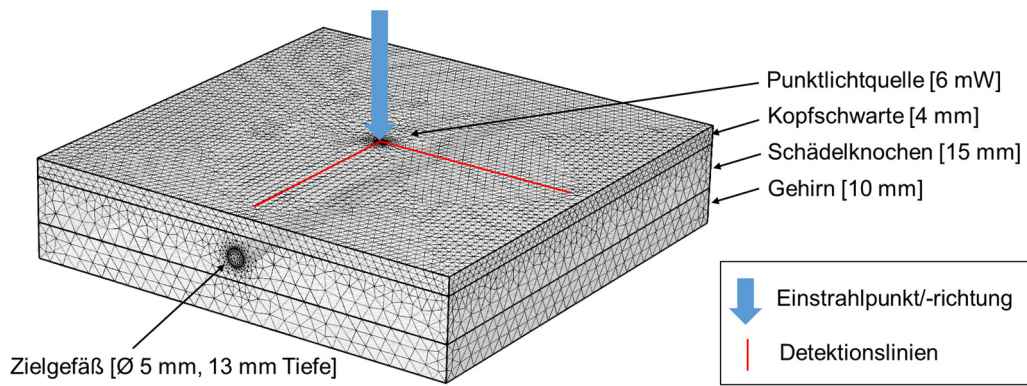


Abbildung 4-1: Festkörpermodell (Finite-Elemente-Methode).

Das zweite Modell bildete die Geometrie (132 mm · 240 mm (Ø · H)) des Labormodells I vereinfacht nach (Abbildung 4-2).

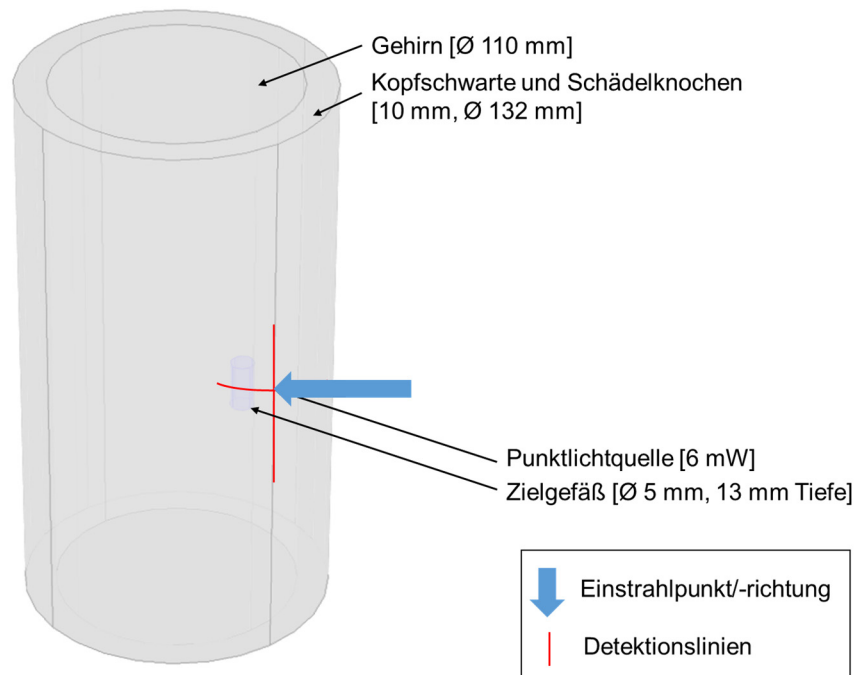


Abbildung 4-2: Labormodell I (Finite-Elemente-Methode).

4.2.1.3 Methodisches Vorgehen und Auswertungsschema

Das implementierte physikalische Modell basierte auf der in Kapitel 3.2.4 dargestellten Diffusionsausbreitung für jeden einzelnen Körper (Material-eigenschaften: optische Eigenschaften der Intralipidphantome des Labormodells I; Layer 1-4) über eine Helmholtz-Gleichung. Die Beschreibung der Grenzflächenphänomene wurde über die Robin-Boundary-Condition (RBC, Annahme von Totalabsorption an den Außenflächen) realisiert.

Für das nachgebildete Festkörpermodell erfolgte die visuelle Auswertung der Beeinflussung der Lichtausbreitung durch das Blutgefäß und die Darstellung der detektierten Lichtintensitäten entlang der Detektionslinien (In Flussrichtung, Quer zur Flussrichtung).

Die Ergebnisanalyse (Kapitel 5.1.1) für das nachgebildete Labormodell I beinhaltet die Abbildung der Lichtausbreitung im sphärischen Modell und die Visualisierung der Lichtintensität entlang der Detektorlinien (Sphärisch und Linear).

4.1.2 Generation 2 – Monte-Carlo-Methode

4.1.2.1 Zielsetzung

Der auf der Monte-Carlo-Methode (MCM) basierende Simulationsansatz diente

- der Analyse der Abhängigkeit der Eindringtiefen von dem Abstand des Detektors zur Lichtquelle sowie
- der Bestimmung der maximal erreichbaren Eindringtiefen.

4.1.2.2 3D-Modelle

Das implementierte 3D-Modell (Abbildung 4-3) der Maße 60 mm·60 mm·50 mm (L·B·H) war in Anlehnung an das Festkörpermodell aufgebaut. Aufgrund der Implementationsmöglichkeiten der gewählten Software konnte das Zielgefäß nur flächig als Schicht abgebildet werden.

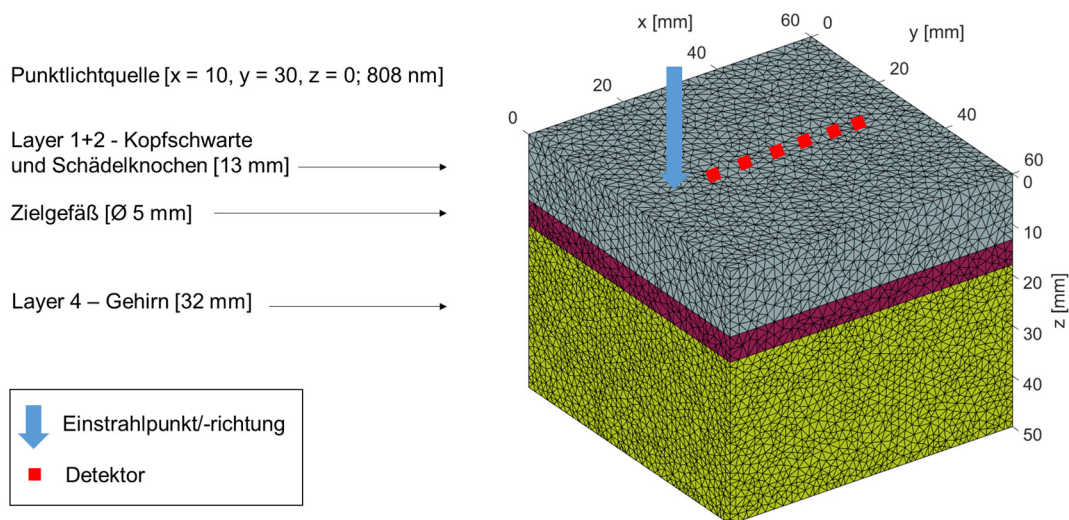


Abbildung 4-3: Festkörpermodell (Monte-Carlo-Methode).

4.1.2.3 Methodisches Vorgehen und Auswertungsschema

Die Anordnung der Sensorkomponenten für die MCM-Simulation basierte auf der in Messphase I festgelegten Konfiguration mit Photodiodenabständen von 0-36 mm – in zur Lichtquelle äquidistanten 6 mm Abständen – und 4.8 mm² Detektorfläche.

Randbedingungen der Simulation:

- Anzahl der simulierten Photonen 10^9
- Startgewicht der Photonen 1.0
- Minimalgewicht der Photonen 0.0

Die Auswertung beinhaltet die Abbildung der simulierten Gesamtverteilung aller eingestrahnten Photonen im Modell und die Analyse der erreichten Eindringtiefen bezogen auf die einzelnen Detektorflächen (Kapitel 5.1.2).

Die für jedes Lichtquelle-Detektor-Paar maximale Eindringtiefe [mm] war als die Position in z-Richtung definiert, die noch von 100 Photonen auf dem Weg von der Lichtquelle zur Photodiode erreicht wurde.

4.2 Modellaufbau

Die Methodik zur Entwicklung des Labormodells (Labormodell I und II), zur Erprobung der Sensorgeneration I und II, basierte auf der Abbildung der anatomischen Zielregion durch sphärische Glaskörper und Phantomlösungen auf Intralipidbasis.

- Phantomlösung I: Nachbildung Kopfschwarte und Schädelknochen
- Phantomlösung II: Nachbildung Gehirn

Die Phantomlösungen und die Glaskörper kamen sowohl im Labormodell I als auch im Labormodell II zum Einsatz.

Das methodische Vorgehen zur Entwicklung des Labormodells I beinhaltete darüber hinaus die Erstellung der Perfusionslösung I (Perfusat auf Intralipid-Tinte-Basis) [EZ5, EZ6, EK3 & EK4].

Das Labormodell II integrierte ein komplexes Perfusionsmodell zur Generierung von Oxygenierungsänderungen im Zielgefäß durch die Einbringung der Perfusionslösung II (Blutäquivalent; physiologisches Perfusat auf der Basis von Erythrozyten) [EZ1, EZ3, EZ4 & EK2].

4.2.1 Phantom- und Perfusionslösungen

Die Unterteilung der anatomischen Zielregion für die Herstellung der Phantom- und Perfusionslösungen erfolgte analog zu Kapitel 2.1 in vier Schichten (Layer 1-4):

- Layer 1: Kopfschwarte
- Layer 2: Schädelknochen
- Layer 3: Blut im Zielgefäß
- Layer 4: Gehirn

Die Entwicklung der Phantom- und Perfusionslösungen umfasste zunächst die Bildung dreier Kompartimente, von denen die ersten beiden für Labormodell I und II über die Versuchsdauer konstant waren.

- Layer 1+2
 - Auf der Basis von Intralipid
- Layer 4
 - Auf der Basis von Intralipid
- Layer 3
 - Perfusionslösung I
Perfusat auf Intralipid-Tinte-Basis
 - Perfusionslösung II
Physiologisches Perfusat auf Erythrozytenkonzentrat-Basis

Layer 1+2 kombinierte die optischen Eigenschaften aus Layer 1 und Layer 2.

Layer 4 bildete die kombinierten optischen Eigenschaften des Gehirns (weiße und graue Substanz) nach.

Layer 3 wurde im Labormodell I (Messphase I) durch die – von den optischen Eigenschaften oxygeniertem Blut ähnliche – Perfusionslösung I (Perfusat auf Intralipid-Tinte-Basis) und im Labormodell II (Messphase II) durch die Perfusionslösung II (physiologisches Perfusat auf der Basis von Erythrozyten) realisiert. Die Verwendung der Perfusionslösung I eliminierte die bei der Arbeit mit Blut auftretenden Risiken und Fehler.

Die Perfusionslösung II erlaubte die Variation der Sauerstoffsättigung im Zielgefäß und integrierte die noch benötigten physiologischen Bedingungen.

Als Grundkomponenten zur Herstellung der Phantomlösungen I und II sowie der Perfusionslösung I dienen Intralipid (Intralipid 20 %, Baxter Deutschland GmbH), destilliertes Wasser und schwarze Tinte (India Ink, Pelikan Vertriebsgesellschaft mbH & Co. KG). Die Perfusionslösung II bestand aus Erythrozytenkonzentrat, Kochsalzlösung (NaCl-Lösung), Natriumbicarbonat und Heparin (Tabelle 4-2).

Für jeden Versuchstag erfolge die iterative Annäherung der optischen Eigenschaften (μ_a , μ_s und g) an die Zielparameter ausgehend von einer Basismischung (Tabelle 4-3) mithilfe des Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbaus (D-UBK-Aufbau, Anhang A) und des IAD-Algorithmus. Die Einbringung der erstellten Phantomlösungen in den UBK-Aufbau erfolgte mittels einer Küvette (100-OS, Hellma GmbH) mit einer Schichtdicke von 2 mm und einer Wandstärke von 1.25 mm.

Tabelle 4-2: Bestandteile der Phantom- und Perfusionslösungen.

Bezeichnung	Bestandteile
Phantomlösung I, Phantomlösung II und Perfusionslösung I*	<ul style="list-style-type: none"> • Intralipid (Intralipid 20 %) • Destilliertes Wasser • Schwarze Tinte (India Ink)
Perfusionslösung II [‡]	<ul style="list-style-type: none"> • Erythrozytenkonzentrat 300 ml • NaCl 180 ml • Natriumbicarbonat 20 ml • Heparin 10000 Einheiten

*Nur für Messphase I

[‡]Nur für Messphase II

Tabelle 4-3: Zielparameter der Phantomlösungen I und II und Perfusionslösung I.

Bezeichnung	Wellenlänge	Zielparameter		
		μ_a [mm ⁻¹]	μ_s [mm ⁻¹]	g
Phantomlösung I - Layer 1+2	770	0.031	0.770	0.850
	808	0.034	0.800	0.810
	850	0.032	0.780	0.830
Phantomlösung II - Layer 4	770	0.021	1.200	0.780
	808	0.032	1.250	0.750
	850	0.025	1.220	0.760
Perfusionslösung I - Layer 3*	770	0.700	1.200	0.800
	808	0.750	1.100	0.820

* Gefäß mit Perfusionslösung I - abgebildet nur für Messphase I
Ausschließliche Anwendung von 770 nm und 808 nm.

4.2.2 Labormodell I

4.2.2.1 Zielsetzung

Die Entwicklung des Labormodells I hatte die

- Reproduzierbare Nachbildung der anatomischen Zielregion und die
- Möglichkeit zur Änderung der optischen Eigenschaften im Zielgefäß

zum Ziel.

4.2.2.2 Methodisches Vorgehen

Die nachfolgende Auflistung beschreibt das Vorgehen zur Entwicklung des Labormodells I:

1. Auswahl im Wellenlängenbereich (770-850 nm) transparenter, geometrischer Begrenzungen für die Flüssigphantome
2. Entwicklung einer Möglichkeit zur konstanten Durchmischung der Flüssigphantome über die gesamte Versuchsdauer zur Vermeidung von Sedimentationseffekten
3. Entwicklung und Einbringung des simulierten Zielgefäßes (Durchmesser 5 mm)
4. Entwicklung eines Zufluss-, Abflusssystems und einer entsprechenden Konnektierung des Zielgefäßes für die Perfusion
5. Auswahl des Pumpensystems
6. Entwicklung einer Abschirmung des Modellaufbaus gegen Umgebungslicht

4.2.2.3 Verwendete Materialien und Realisierung

Die Darstellung der verwendeten Materialien orientiert sich an der in Kapitel 4.3.2.2 beschriebenen Methodik.

Zwei Glaskörper (Innen: Ø 105 mm, Außen: Ø 132 mm) aus Duran (Schott AG) mit einer Transparenz von 99 % im relevanten Wellenlängenbereich bildeten die geometrische Struktur. Die nicht-konzentrische Positionierung der Glaskörper ineinander erfolgte mithilfe eines aus Polymethylmethacrylat (PMMA) gefertigten Einsatzes (im weiteren Verlauf als Inlay bezeichnet). Dieses Inlay ermöglichte die Variation des Abstands zwischen den Bechergläsern (Layer 1+2) von 8-22 mm (Abbildung 4-4).

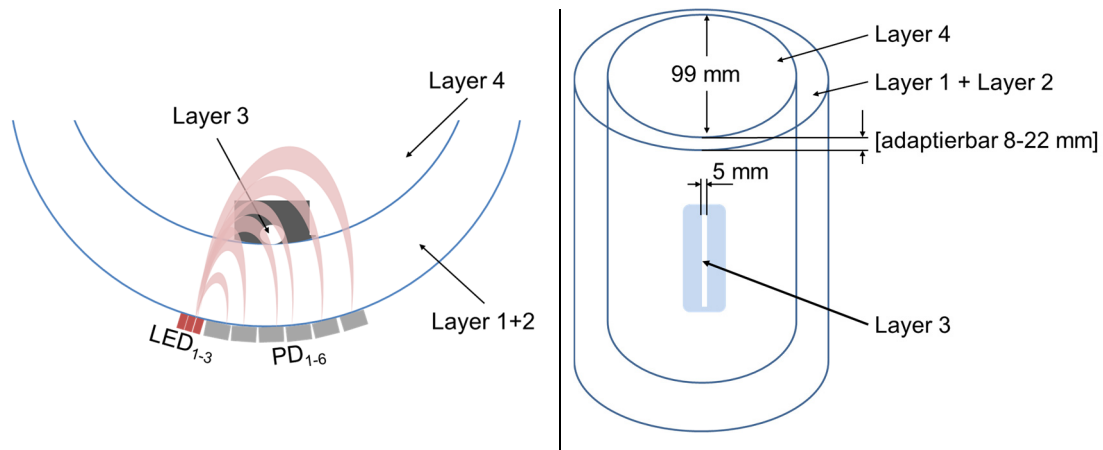


Abbildung 4-4: Modellgeneration I (Skizze). Links: Draufsicht und Veranschaulichung der Photonenausbreitung. Rechts: Perspektivische Modelldarstellung inkl. geometrischer Randbedingungen.

Die Form des Inlays (Abbildung 4-5, a) gewährleistete

- eine konstante Durchmischung der Phantomlösungen I und II durch einen darunter eingebrachten Magnetrührer (Combimag RCT, IKA-Werke GmbH & CO. KG) sowie
- die variable Positionierung der Glaskörper zueinander (Abstand 8-22 mm).

Der mit Phantomlösung I befüllte Raum zwischen den beiden Glaskörpern (Abbildung 4-5, c) diente der Abbildung der Layer 1+2 (Kopfschwarte und Schädelknochen). Die Phantomlösung II repräsentierte die gemischten optischen Eigenschaften des Gehirns (Layer 4) im inneren Glaskörper. Der Verschluss der Glaskörper mit einem Deckel schützte die Flüssigphantome vor Wechselwirkungen mit der Umgebung (Abbildung 4-5, b).

Das an der Innenseite des inneren Glaskörpers fixierte Zielgefäß (Durchmesser 5 mm, gefertigt aus Polylactide (PLA)) bildete Layer 3 der anatomischen Zielregion ab (Abbildung 4-5, d).

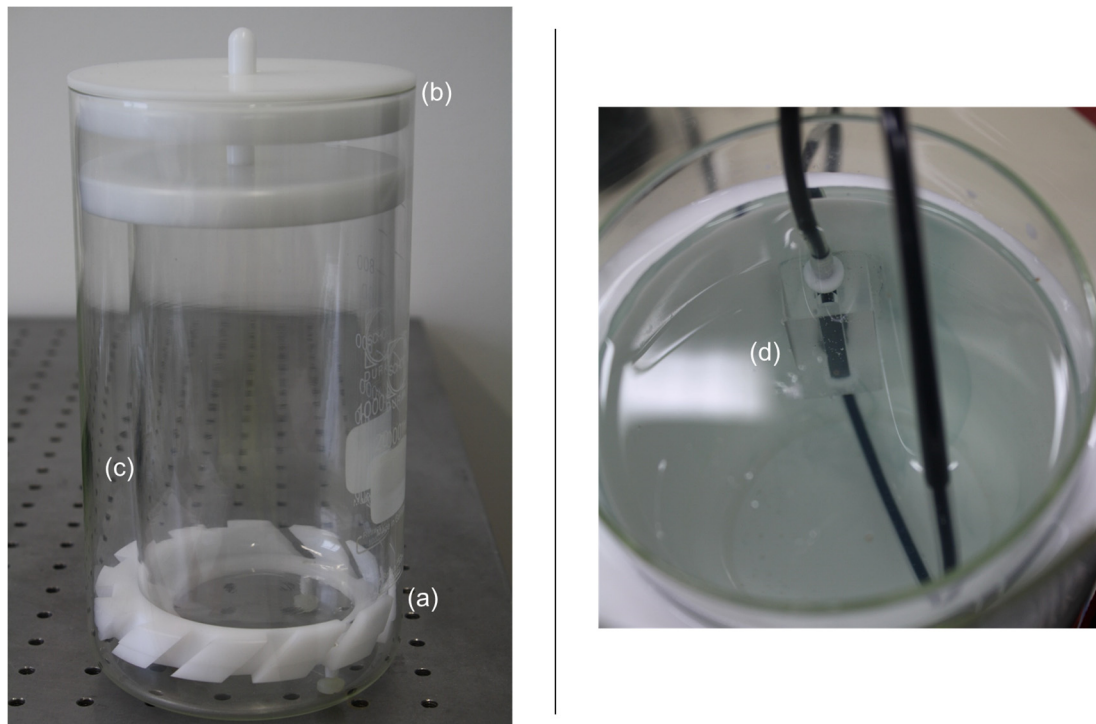


Abbildung 4-5: Labormodell I.

- (a) Entwickelter Einsatz (Inlay) zur Positionierung der Glaskörper,
- (b) äußerer Glaskörper mit Verschlussplatte (Deckel),
- (c) Zwischenraum zwischen den Glaskörpern,
- (d) simuliertes Zielgefäß (aus Visualisierungsgründen komplett mit schwarzer Tinte gefüllt).

Die Änderung des Mediums – der optischen Eigenschaften – innerhalb des Zielgefäßes konnte über die peristaltische Pumpe (MS-Reglo, Ismatec SA) mit einer Flussgeschwindigkeit von $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ realisiert werden. Als Schlauchmaterial kamen Infusionsschläuche (V86-P-R, CODAN Medizinische Geräte GmbH & Co KG) zum Einsatz.

Die Positionierung des Labormodells I auf dem Magnetrührer (Vermeidung von Sedimentationseffekten der Phantomlösungen I und II, Abbildung 4-6, g), die Integration der Pumpe (Abbildung 4-6, c) inklusive der Reservoirs an destilliertem Wasser (Abbildung 4-6, d) und der Phantomlösung I (Layer 3, Abbildung 4-6, e) sowie die Integration der Komponenten in eine mit Neopren ausgekleidete Black-box (Abbildung 4-6, b) schloss die Entwicklung des Labormodells I ab und bildete die Grundlage für die Messphase I (Kapitel 4.4.1). Die Fixierung der bestückten Sensorgeneration I erfolgte über dem Zielgefäß (Abbildung 4-6, a, h).

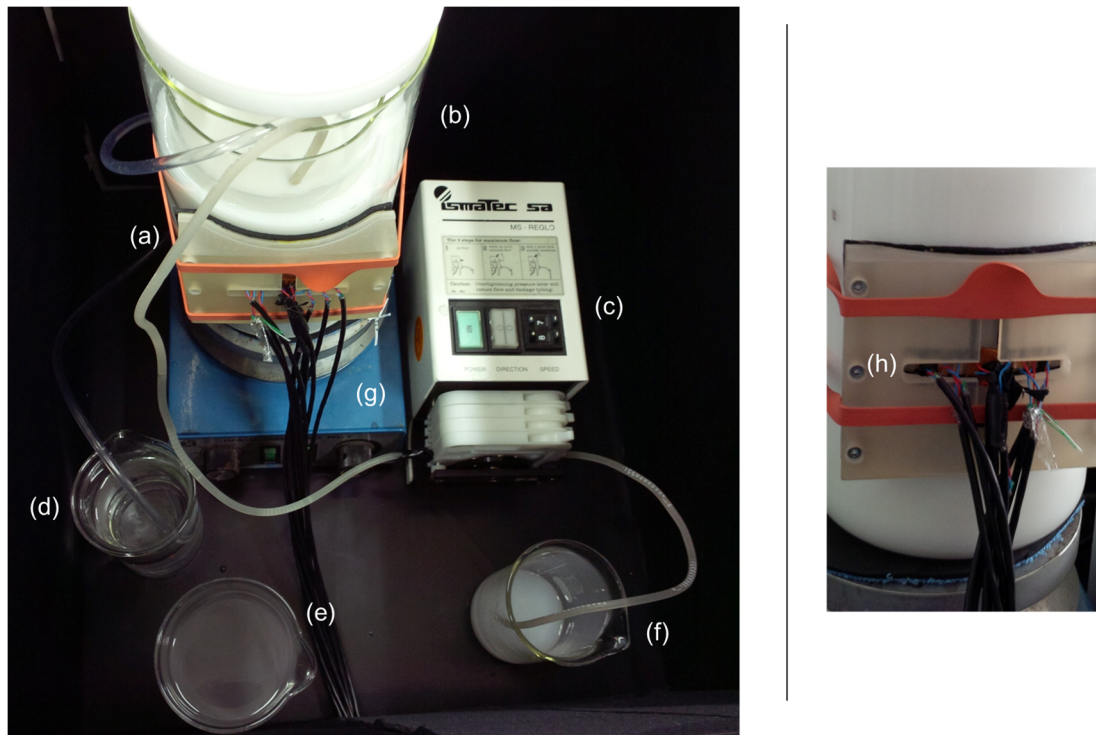


Abbildung 4-6: Labormodell I innerhalb der Blackbox.

- (a) Sensorgeneration I, (b) Labormodell I, (c) Rollenpumpe,
 (d) Destilliertes Wasser, (e) Phantomlösung I, (f) Auffangbehälter,
 (g) Magnetrührer, (h) Sensorgeneration I (bestückt).

4.2.3 Labormodell II

4.2.3.1 Zielsetzung

Die Entwicklung des Labormodells II baute auf den Ergebnissen der Messphase I (Kapitel 4.3.1) auf und umfasste die folgenden Ziele:

- **Ziel 1:**
Verifizierung der in Labormodell I gewählten geometrischen Abmessungen der anatomischen Zielregion anhand von CT-Datensätzen
- **Ziel 2:**
Schaffung konstanter Umgebungsbedingungen innerhalb der Blackbox
- **Ziel 3:**
Integration eines Perfusionskreislaufs und Entwicklung der Perfusionslösung II
- **Ziel 4:**
Integration von Referenzverfahren

4.2.3.2 Methodisches Vorgehen

Die Weiterentwicklung des Labormodells I beinhaltet die Integration eines Perfusionskreislaufs sowie der damit verbundenen Referenzverfahren als zentrale Komponente (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Modellerweiterungen und methodisches Vorgehen zur Entwicklung von Labormodell II.

Modellerweiterungen und methodisches Vorgehen

- Verifizierung der Tiefenlage des Zielgefäßes basierend auf ausgewerteten hochauflösenden Computertomographie (CT) Datensätzen am Menschen
- Temperierung der Blackbox
- Integration eines Perfusionskreislaufs unter Verwendung der entwickelten Perfusionslösung II
 1. Temperierung des Perfusats
 2. Nachbildung des venösen Flusses im Bereich des Zielgefäßes
 3. Abbildung von Oxygenierungs- und Deoxygenierungsprozessen zur standardisierten Variation der Sauerstoffsättigung im physiologischen Bereich und für die Möglichkeit der Einstellung entsprechender Sättigungsplateaus
 4. Konstante physiologische Randbedingungen
 - a) pH-Wert
 - b) pCO₂
- Integration eines Spektrophotometrie-Systems als kontinuierliche Referenz
- Integration der Blutgasanalyse als diskontinuierliche Referenz
 1. CO-Oxymetrie
 2. Blutgasanalytik

4.2.3.3 Verwendete Materialien und Realisierung

Die Darstellung der verwendeten Materialien orientiert sich an den definierten Zielen (Kapitel 4.3.2.1) und den daraus abgeleiteten methodischen Schritten zur Erweiterung des Labormodells I (Kapitel 4.2.3.2).

Die Bestimmung des Abstands der Hautoberfläche zum Zielgefäß (Layer 1+2) erfolgte auf der Basis von 10 CT-Datensätzen (CT Philips Mx8000 IDT 16 ctrad, 1.5 mm Schichtdicke; CT Siemens Somatom Definition AS, 1 mm Schichtdicke) sowie einem anatomischen Präparat, und dies bildete die Grundlage für die Messphase II sowie die Simulation der Monte-Carlo-Methode (Kapitel 4.1.2). Nach der softwarebasierten (Nirview 1.1.2, Segmentierungsfiler: Gefäße) Identifizierung des Zielgefäßes im Volumenmodell (Abbildung 4-7, a) wurde die Vermessung im zugehörigen Axialschnitt durchgeführt (Abbildung 4-7, b).

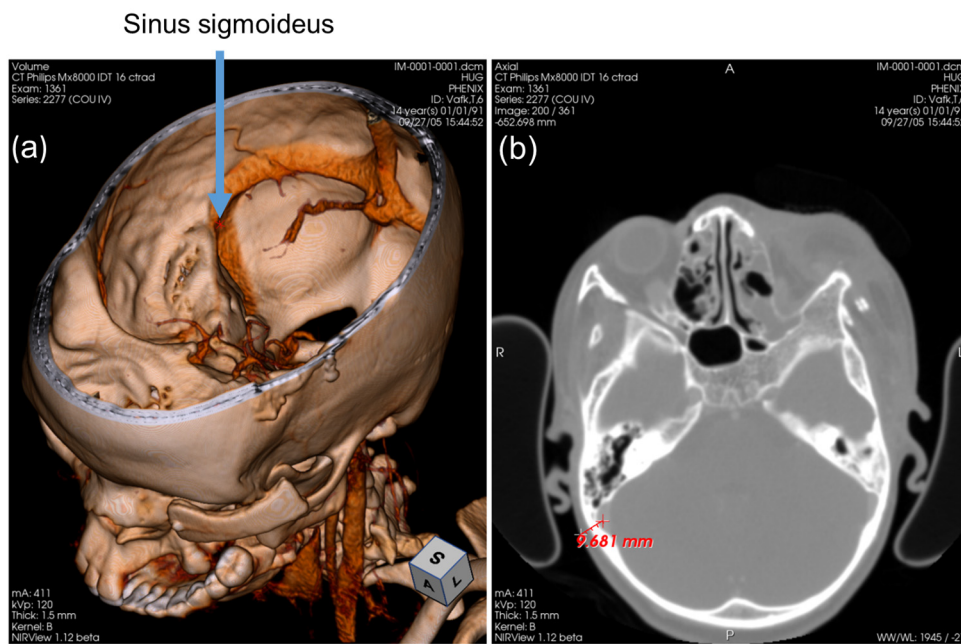


Abbildung 4-7: Evaluierung der Schichtdicke der anatomischen Zielregion anhand von hochauflösenden CT-Datensätzen.

Zur Temperierung der Blackbox diente eine Kombination aus einem Heizelement mit Lüfter (HVL 031, STEGO Elektrotechnik GmbH), einem Temperaturfühler (PT100-13-50x6perf2S, Pohltechnik.com GbR) und einem Proportional-Integral-Differential-Regler (PID-Regler, TR-21-99SsrPt, Pohltechnik.com GbR). Der Regler ermöglichte in Kombination mit den eingesetzten Komponenten eine Temperierung der Box auf ± 0.1 °C. Der geschützt von der direkten Abluft der Heizeinheit positionierte Multifunktionssensor (Voltcraft DL-181THP, Conrad Electronic SE), detektierte die Temperatur (°C), den Luftdruck (hPa) und die Luftfeuchtigkeit (%) innerhalb der Blackbox kontinuierlich.

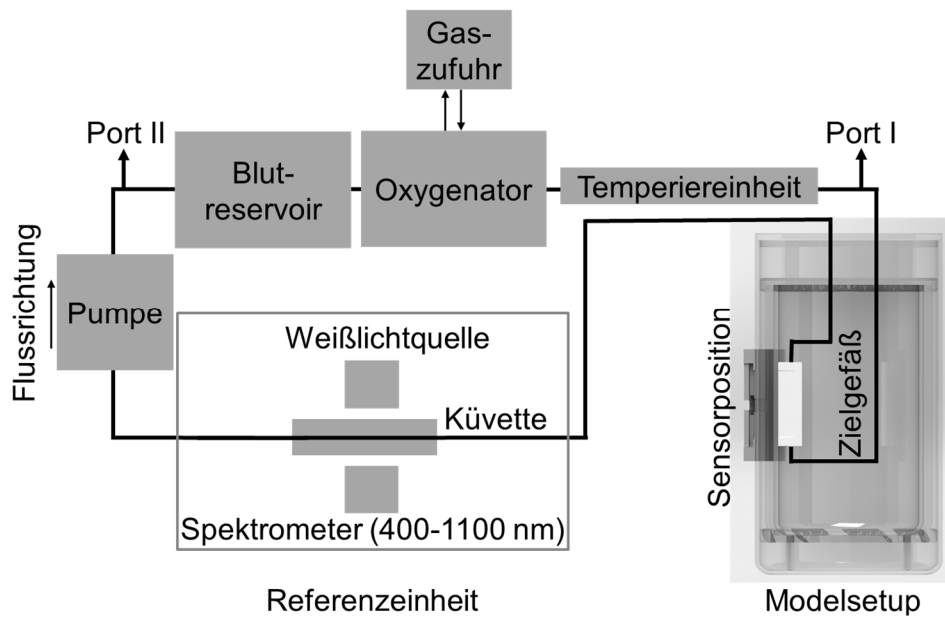


Abbildung 4-8: Anordnung der Komponenten des Perfusionskreislaufs (Labormodell II).

Tabelle 4-5: Komponenten des Perfusionskreislaufs (Labormodell II).

Komponenten des Perfusionskreislaufs

- Oxygenator:
D 901 Lilliput 1, inkl. Reservoir (max. 625 ml Volumen) der Firma Dideco/Sorin Group mit angeschlossener Gaszufuhr
- Gaszufuhr (Air Liquide Deutschland GmbH):
CO₂ (Kohlenstoffdioxid medicAL, Reinheit ≥ 99.7 Vol. %)
O₂ (Sauerstoff medicAL, Reinheit ≥ 99.5 Vol. %)
N₂ (Stickstoff medicAL, Reinheit ≥ 99.8 Vol. %)
- Pumpe:
IKA-PA 20 der Firma IKA-Werke GmbH & CO. KG,
mit einem Fördervolumen von 300 ml·min⁻¹
- Referenzsysteme:
CO-Oxymeter IL 682 (zwei strukturell identische Systeme)
BGA-System IL GEM3000
Spektrometereinheit (Komponenten Anhang A, S. XXXVII)

Neben den in Tabelle 4-5 dargestellten Komponenten kamen zum Aufbau des Perfusionskreislaufs (Abbildung 4-8) Sampleports (3-Wege-Hähne der Firma B. Braun Melsungen AG), Schlauchmaterial (Infusionssysteme V86-P-R, CODAN

Medizinische Geräte GmbH & Co KG), Monovetten (Sarstedt AG & Co) zur Probenentnahme und eine Temperiereinheit zum Einsatz. Diese zur passiven Erwärmung des Blutes eingesetzte Einheit bestand aus zwei Teilbereichen: dem kommerziell erhältlichen System D8-G der Firma Thermo Haake zur Temperierung des Wassers auf 50 °C und den weiteren Komponenten zur passiven Erwärmung des Blutes (Abbildung 4-9).

Dieses Kompartiment umfasste einen Abwurfbehälter – genutzt als Wasserbad – (2500 ml Volumen), einen Infusionsschlauch für die Blutdurchströmung und einen Schlauch für die Zufuhr des erwärmten Wassers (Innendurchmesser 3 mm, V86-P-R, CODAN Medizinische Geräte GmbH & Co KG, beide mit einer Länge von 100 cm).

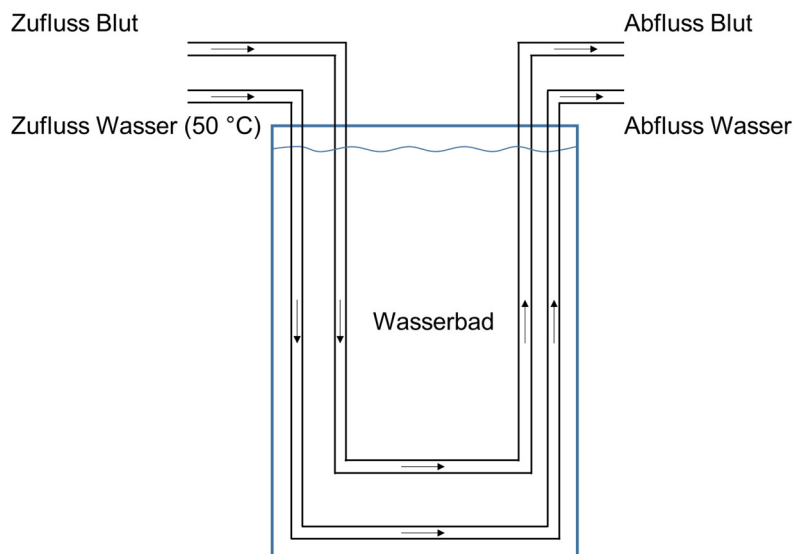


Abbildung 4-9: Passive Temperiereinheit.

Die Oxygenatoreinheit (Abbildung 4-10, b) inklusive der konnektierten Gaszufuhr (Abbildung 4-10, c) ermöglichte die Einstellung konstanter Oxygenierungsplateaus. Die entwickelte passive Temperiereinheit (Abbildung 4-10, d) gewährleistete eine konstante Temperatur des Blutes von $36\text{ °C} \pm 0.3\text{ °C}$ nach der Erwärmungsphase.

Die Implementierung der Spektrometereinheit (Abbildung 4-10, e) zur kontinuierlichen Detektion der Blutspektren erfolgte im Anschluss an die Oxygenierungs- und Erwärmungsprozesse.

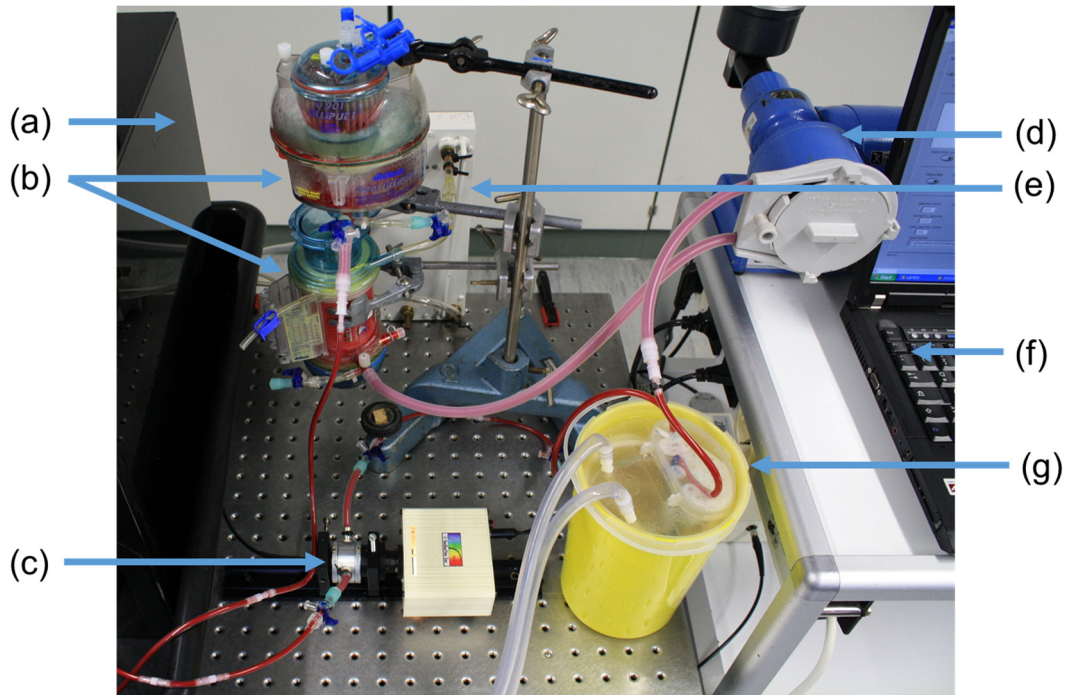


Abbildung 4-10: Labormodell II – Perfusionskreislauf.

- (a) Blackbox, (b) Oxygenator inkl. Reservoir,
(c) Spektrophotometriesystem (d) Pumpe,
(e) Gaszufuhr, (f) Laptop, (g) Temperiereinheit.

Die Pumpe (Abbildung 4-10, f) förderte das Perfusat mit einem Fluss von $300 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ über die gesamte Versuchsdauer.

Die Anordnung des Labormodells II beinhaltete die folgenden Komponenten innerhalb der Blackbox:

- Umgebungsbedingungssensor (Abbildung 4-11, a)
- Sensorgeneration II inklusive der weiterverarbeitenden Hardware (Abbildung 4-11, c und d)
- Lüfter-Heizung-Sensorkombination (Abbildung 4-11, b und e)
- Glaskörperaufbau inklusive der Phantomlösungen I und II analog zu dem Labormodell I (Abbildung 4-11, f und g)

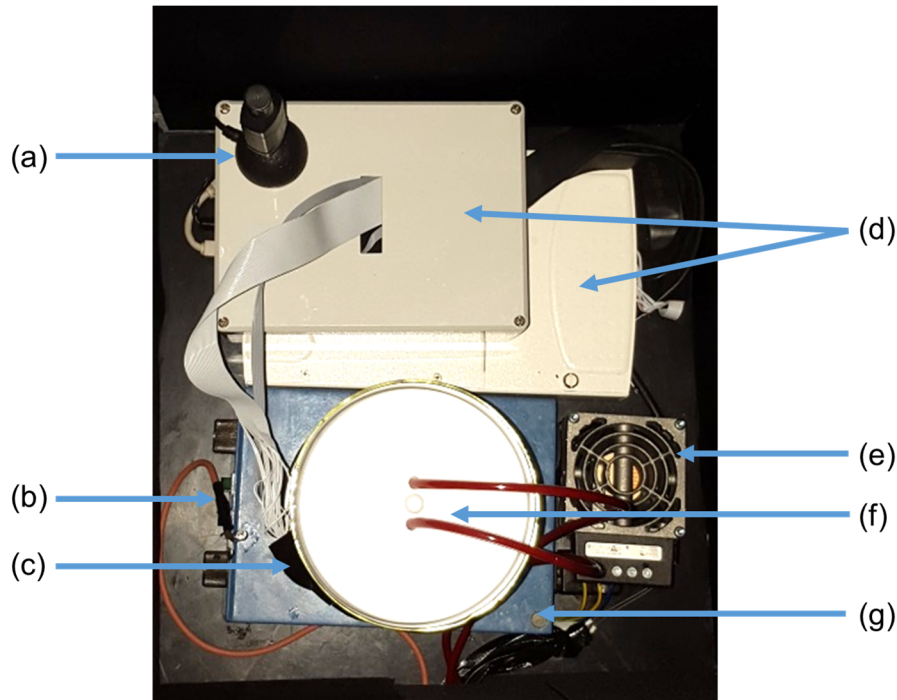


Abbildung 4-11: Labormodell II innerhalb der Blackbox.

(a) Umgebungsbedingungssensor, (b, e) Temperaturregelung, (c) Sensorgeneration II am Labormodell II, (d) weiterverarbeitende Hardware, (f) Glaskörperaufbau inklusive der Phantomlösungen I und II (Labormodell II), (g) Magnetrührer.

Die verwendete Perfusionslösung II setzte sich aus Erythrozytenkonzentrat (Universitätsklinikum UK-SH, 300 ml) und NaCl (Sterofundin ISO 1/1 E ISO, B. Braun Melsungen AG, 180 ml) zusammen. Mit der Zugabe von Natriumbicarbonat (Serag-Wiessner GmbH, 20 ml) und Heparin (ratiopharm GmbH, 10000 Einheiten) zur Gerinnungshemmung konnten physiologische Bedingungen erreicht werden (Kapitel 5.2.3).

Die Validierung des Modells basierte auf der diskontinuierlichen Analyse von Proben der Perfusionslösung II mittels zweier strukturell identischer CO-Oxymeter (II-682, Instrumentation Laboratory) und einem Blutgasanalyse-System (GEM3000, Instrumentation Laboratory). Die aus dem Perfusionskreislauf entnommenen Proben wurden im Hinblick auf RefsO₂, tHb, pCO₂, pH-Wert, Glu und pO₂ analysiert. Der Umfang der resultierenden Datenmenge und die statistischen Methoden zur Auswertung werden in Kapitel 4.5 abgebildet.

Die Ergebnisse bezogen auf die CT-Datensätze, die Reproduzierbarkeit und die physiologischen Rahmenbedingungen des Labormodells II werden in Kapitel 5.2 dargestellt.

4.3. Sensorentwicklung

Die Sensorentwicklung beinhaltete die Strukturierung in drei Generationen (Sensorgeneration I-III), die sich sowohl auf den Entwicklungsstand des Sensors als auch der weiterverarbeitenden Hardware bezogen. Die 3D gedruckte Sensorgeneration I fixierte einzelne optische Komponenten in variablen Abständen. Dieser Aufbau diente dem Nachweis der prinzipiellen Anwendbarkeit des Verfahrens [EZ5, EZ6, EK3 & EK4].

Die Entwicklung der Sensorgeneration II (Kapitel 4.3.2) basierte auf den Ergebnissen der Messphase I und bildete die geometrischen und funktionalen Anforderungen in einem flexiblen, handhabbaren Design (Funktionsmuster) ab [EZ1, EZ3, EZ4 & EK1].

Die weiterverarbeitende Hardware konnte von einem prototypischen Aufbau (Laborplatine, Sensorgeneration I) in ein industriell gefertigtes Design überführt werden (Sensorgeneration II und III).

Für die Sensorgeneration III blieben die Funktionsprinzipien und Komponentenanordnungen der Sensorgeneration II unverändert. Es stand die Weiterentwicklung der Sensorik in ein Design im Vordergrund, das den industriellen, methodischen sowie klinischen Anforderungen entspricht.

Die methodische Darstellung der Entwicklungsschritte der Sensorgenerationen untergliederte sich in die Bereiche Hardware (inkl. Sensorkomponenten) und Software. Grundsätzlich besteht das Hardwarekonzept aus den in Abbildung 3-17 dargestellten Komponenten.

4.3.1 Sensorgeneration I

4.3.1.1 Zielsetzung

Die Entwicklung der Sensorgeneration I verfolgte das Ziel, einen ersten elektronischen Aufbau zur

- Ansteuerung von 2 LEDs und der
- Signaldetektion von 6 Photodioden

sowie der zugehörigen Software zu realisieren, der sich am Labormodell I positionieren ließ.

4.3.2.2 Methodisches Vorgehen und verwendete Materialien

Die prototypische Verschaltung der elektronischen Komponenten realisierte die Ansteuerung der LEDs (2 LEDs) und das Auslesen der PD-Signale (6 PDs simultan) auf einer Laborplatine (Anhang B, S. XLVII, links). Des Weiteren wurden die Sensorkomponenten ausgewählt und das Fertigungsverfahren sowie die geometrischen Spezifikationen basierend auf den abgeleiteten Anforderungen und Simulationsergebnissen festgelegt. Das Layout der Sensorik ermöglichte die horizontale und vertikale Bestückung mit optischen Komponenten (Abbildung 4-12).

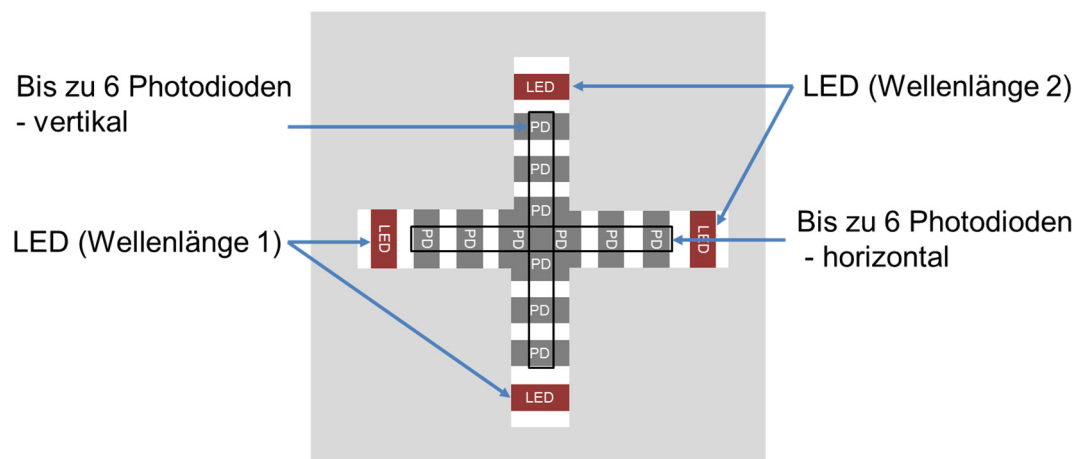


Abbildung 4-12: Sensorgeneration I – prinzipielle Skizze.

Die als sphärisches Schichtsystem gestaltete, 3D-gedruckte (Material: VisiJet X, 3D-Systems GmbH) Sensoreinheit dieser Generation konnte flexibel mit Einzelkomponenten (Abbildung 4-12) bestückt werden.

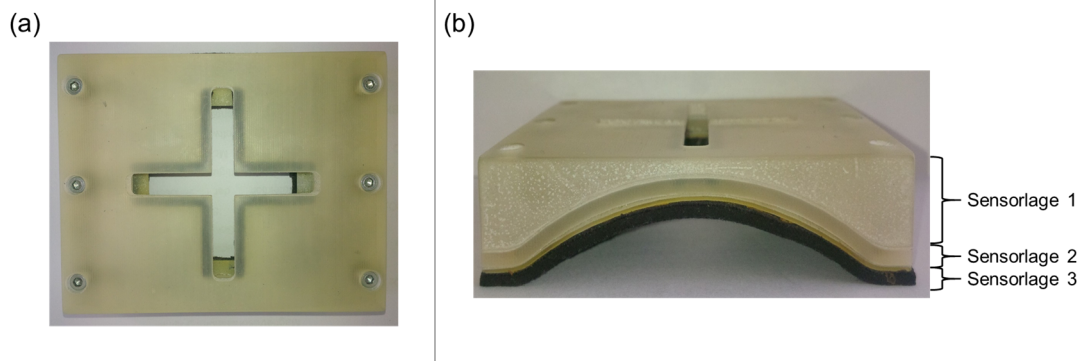


Abbildung 4-13: Sensorgeneration I (unbestückt). Fixierung der optischen Komponenten (LEDs und PDs) zwischen Sensorlage 1 und 3.
(a) Draufsicht, (b) Seitenansicht.

Aufgrund der sphärischen Formgebung (Abbildung 4-13, b) konnten die Sensor-
komponenten über die gesamte Bestückungsfläche (kreuzförmig, Abbildung
4-13, a) in gleichem Abstand zur Oberfläche des Labormodells I eingebracht wer-
den. Der mehrschichtige Aufbau fixierte die optischen Komponenten der Sensor-
generation I (Tabelle 4-6) zwischen den Lagen 1 und 3 (Abbildung 4-13, b). Die
Neoprenschiicht an der Unterseite des Sensors verhinderte das Auftreten von
Mehrfachreflexionen zwischen eingestrahlttem Licht und dem Labormodell I.

Tabelle 4-6: Kernkomponenten der Sensorgeneration I.

LED

- 770 nm
(OIS-330 770, OSA Opto Light GmbH)
- 808 nm
(OIS-330 808, OSA Opto Light GmbH)

PD

- Si-Photodioden (Detektionsbereich 200-1100 nm)
(BP104S-Z, OSRAM)

Der Bereich der weiterverarbeitenden Hardware beinhaltete neben der Laborpla-
tine eine Analog-Digital-Umwandlung (USB-6295, National Instruments, Anhang
A, XLV) und einen Laptop (Thinkpad, IBM, Software: Windows XP, LabVIEW 7.0)
zur Darstellung und Speicherung der Daten.

Die Sensorgeneration I kam in Kombination mit der Laborplatine (Anhang B, Abbildung A - 2, links) während der Messphase I zum Einsatz.

4.3.2.3 Software

Die vollständig in LabVIEW (National Instruments) implementierte Software dieser Sensorgeneration beinhaltete Funktionalitäten zur Ansteuerung der einzelnen LEDs nacheinander, zur Aufzeichnung sowie zur Speicherung der Detektorsignale. Der Betrieb der LEDs erfolgte im CW-Modus.

4.3.2 Sensorgeneration II

4.3.2.1 Zielsetzung

Die Entwicklung der Sensorgeneration II baute auf den Ergebnissen der Messphase I (Kapitel 4.4.1) und der Simulation (Monte-Carlo-Methode, Kapitel 4.1.2) auf.

Ziele der Sensorgeneration II - NiSvO₂ 1.0:

- Ansteuerung von 6 LEDs
- Detektion der Signale von 12 Photodioden
- Überführung der Laborplatine in ein industriell gefertigtes Design
- Implementierung von hardwareseitigen Filtern
- Erweiterung der Software zur simultanen Verwendung der Wellenlängen 770 nm, 808 nm und 850 nm während einer Messung

4.3.2.1 Methodisches Vorgehen und verwendete Materialien

Basierend auf den Erkenntnissen und Erfahrungen der Sensorgeneration I erfolgte die Weiterentwicklung applikationsspezifisch. Im Bereich der weiterverarbeitenden Hardware konnte die Elektronik zur Ansteuerung der LEDs (3 LEDs) und zum Auslesen der PD-Signale (12 PDs simultan) in eine industriell gefertigte Platine überführt werden (Fertigung und Bestückung durch die Firma ProfiAnts Technologies). Die Komponentenliste und der elektronische Schaltplan befinden sich in Anhang B (S. L).

Der implementierte Tiefpassfilter (Sallenkey 5. Ordnung) mit einer Grenzfrequenz von 30 Hz, diente zur Unterdrückung der Rauschsignale der Netzspannung (50 Hz).

Die folgenden Komponenten komplettierten die weiterverarbeitende Hardware der Sensorgeneration II:

- Analog-Digital-Konverter: USB-6295, National Instruments
- Laptop: Thinkpad, IBM, Software: Windows XP, LabVIEW 7.0

Die Sensorkomponenten (LEDs und PDs, Tabelle 4-7) blieben unverändert im Vergleich zur Sensorgeneration I.

Tabelle 4-7: Sensorkonfiguration und -komponenten der Sensorgeneration II.

Sensorkonfiguration und -komponenten

- 3 Wellenlängen: 770, 808 und 850 nm (OIS-330, OSA Opto Light GmbH)
- 6 linear angeordnete Photodioden (Abstände zur Lichtquelle äquidistant 6 -36 mm, BP104S-Z, OSRAM)
- Schicht aus schwarzem Neopren (Shuntlicht Schutz)
- Flexibler Sensoraufbau

Die Konzeption des Sensors NiSvO₂ 1.0 inklusive der Abstände der LEDs und PDs wurde basierend auf den Ergebnissen und Erfahrungen mit dem Labormodell I in der Messphase I festgelegt (Abbildung 4-14).

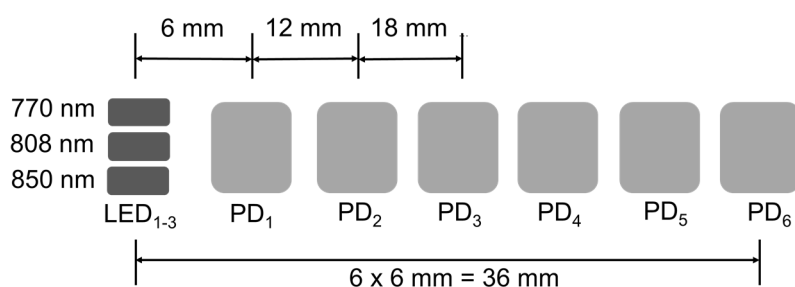


Abbildung 4-14: Skizze der Komponentenkonfiguration der Sensorgeneration II (NiSvO₂ 1.0).

Der Überzug aus schwarzem Neopren (1 mm) an der Komponentenseite des Sensors NiSvO₂ 1.0 gewährleistete den Schutz aller optisch aktiven Komponenten vor Streulicht und Druckausübung auf die Bauteile.

Die Fixierung der Komponenten der Sensorgeneration II auf der flexiblen einlagigen PCB (Flex Perma-Proto - Half-sized Breadboard Flex-PCB, Adafruit) (Abbildung 4-15, d) gewährleistete die Anordnung der LEDs (Abbildung 4-15, b: 770 nm, 808 nm und 850 nm) sowie der 6 PDs (Abbildung 4-15, a: äquidistant 6-36 mm Abstand zur Lichtquelle). Die Beschichtung der Komponentenseite mit schwarzem Neopren diente dem Schutz der Bauteile vor Streulicht (Shuntlicht) und mechanischer Beanspruchung (Abbildung 4-15, c).

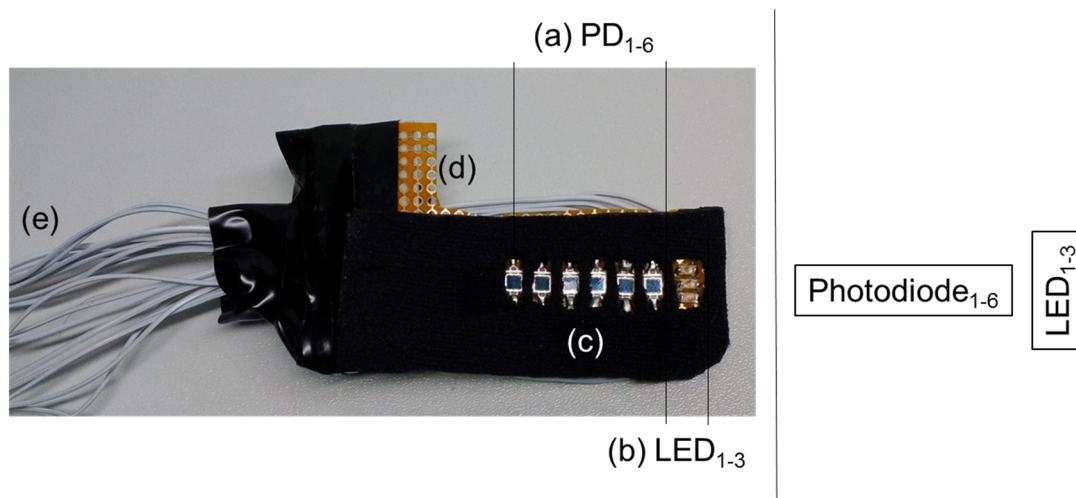


Abbildung 4-15: Sensorgeneration II – NiSvO2 1.0.

- (a) Photodioden PD₁₋₆, (b) LED₁₋₃, (c) schwarze Neoprenscheibe,
 (d) flexible PCB, (e) Anschlusskabel.

4.4.3.2 Software

Die Erweiterung der implementierten Software der Sensorgeneration I um die Möglichkeit des gepulsten Einsatzes der LEDs war zur vergleichenden Betrachtung aller Wellenlängen (770 nm, 808 nm und 850 nm) in einer Messung erforderlich. Die Implementierung einer Funktionalität, Marker zu setzen, ermöglichte die Speicherung von Ereignissen während der Datenaufzeichnung inklusive Zeitstempel und Kommentar. So konnten die Zeitpunkte der Blutprobenentnahme direkt mit den Messdaten gekoppelt werden.

4.3.3 Sensorgeneration III

Die Weiterentwicklungen der dritten Generation beschränkten sich auf die Sensorik NiSvO₂ 2.0, die weiterverarbeitende Hardware sowie die Software. Die Generation 3 umfasste dabei nicht die Teilbereiche Simulation, Modellaufbau sowie keine weitere Messphase.

4.3.3.1 Zielsetzung

Für die Überführung der Sensorgeneration II in Sensorgeneration III teilte sich die Zielsetzung in die folgenden Bereiche:

- Überführung der Sensorgeneration II in ein industriell fertigbares Design
- Umstellung der weiterverarbeitenden Hardware auf Standardbauteile
- Überführung der Software aus LabVIEW nach Matlab bzw. Arduino

4.3.3.2 Methodisches Vorgehen und verwendete Materialien

Hardwareseitig bestand die Aufgabe in der Überführung des Prototyps der Sensorkonfiguration NiSvO₂ 1.0 in ein industriell fertigbares Design NiSvO₂ 2.0 und die Umstellung der weiterverarbeitenden Elektronik auf die Verwendung von kostengünstigen, kleinen (platzsparenden) Standardkomponenten, sodass das gesamte System akkubetrieben und drahtlos in der klinischen Validierung einsetzbar ist. Das entwickelte System wird in Abbildung 4-16 skizziert.

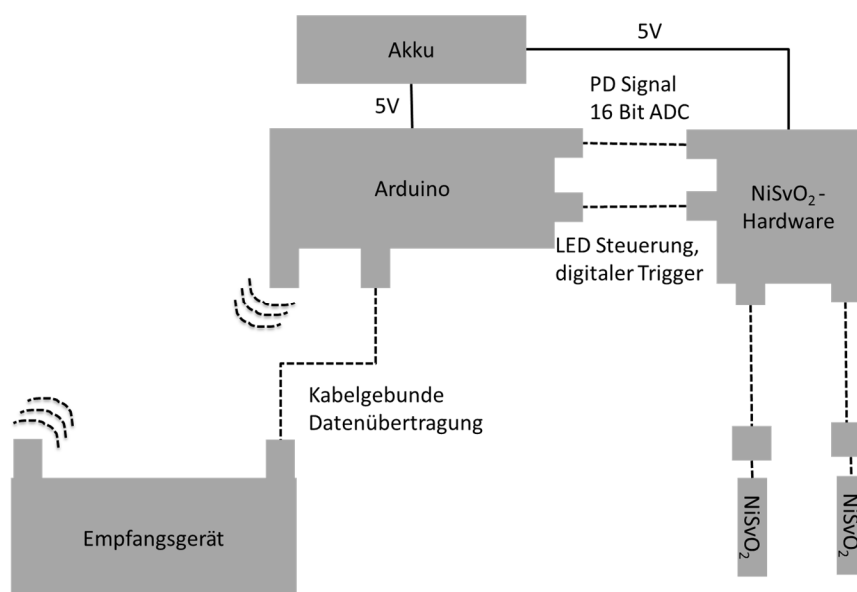


Abbildung 4-16: Sensorgeneration III - NiSvO₂ 2.0. Skizze des Gesamtsystems.

Der Sensor NiSvO₂ 2.0 blieb von den Komponenten und den geometrischen Abmessungen im Vergleich zur Generation 2 unverändert. Der Aufbau konnte aus dem prototypischen Aufbau in ein industrielles Design überführt und durch die Firma Multi Circuit Boards Ltd. gefertigt werden.

Das System umfasste die folgenden Komponenten (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Komponenten NiSvO₂ 2.0, Generation 3.

Komponenten NiSvO₂ 2.0, Generation 3

- Hardwareplatine (Eigenentwicklung unverändert zu Generation 2; Anhang B)
- Konnektor (Eigenentwicklung, Anhang B)
- ADC (ADS1115 16-Bit ADC - 4 Channel with Programmable Gain Amplifier, Adafruit)
- SparkFun RedBoard (RedBoard - Programmed with Arduino, SparkFun)
- Akku (XTPower® MP-10400, INTECRO GmbH & Co. KG.)
- Bluetooth (Bluetooth Modem - BlueSMiRF Silver, SparkFun)
- Empfangsgerät (Macbook Pro, 2009, OS X 10.11, Matlab 2015, Arduino 1.6.3, 8 GB DDR3 RAM, 2.66 GHZ i7, Intel HD Graphics, 500 GB HDD)

4.3.3.3 Software

Die Überführung der Software der dritten Sensorgeneration von der graphischen Programmiersprache LabVIEW auf Matlab/Arduino bildete die Grundlage um die neue Hardware entsprechend der vorherigen Version anzu steuern und die detektierten Signale weiterverarbeiten zu können. Die Gestaltung des Funktionsumfangs erfolgte analog zu den vorherigen Generationen.

4.4 Messphasen

Messphase I beinhaltete die Erprobung der Sensorgeneration I bezüglich der Anwendbarkeit des Verfahrens im Labormodell I und einen Modellvergleich (Labormodell I vs. Festkörpermodell [49]) zur Plausibilitätsprüfung der Ergebnisse (Kapitel 4.4.1) [EZ2, EZ5, EZ6, EK3 & EK4].

Messphase II umfasste die Validierung der Sensorgeneration II im Labormodell II in zwei Phasen: Validierung I und Validierung II (Kapitel 4.2.3) [EZ1, EZ3, EK4 & EK1].

Die Anzahl der Versuchstage wird mit N und die Anzahl der Messungen mit n abgekürzt. Die Nomenklatur der Einzelmessungen setzt sich aus

- Messphase P_x (mit dem Zusatz V_{1-2} für Validierung I und II),
- Versuchstag T_x und
- Messung M_x

zusammen. Zusätzlich werden Kalibrierungsmessungen mit Kal_x gekennzeichnet.

4.4.1 Messphase I

4.4.1.1. Zielsetzung

Die Messphase I schloss chronologisch an die Entwicklung des Labormodells I sowie der Sensorgeneration I an und diente der

- Abschätzung der prinzipiellen Machbarkeit des Verfahrens und dem
- Vergleich zwischen dem Labormodell I und dem Festkörpermodell zur Plausibilitätsprüfung der detektierten Signale.

4.4.1.2. Methodisches Vorgehen

Die Messphase umfasste zwei Bereiche, die anhand des im Folgenden dargestellten Versuchsplans durchlaufen wurden.

Tabelle 4-9: Versuchsplanung Messphase I

Versuchsplan Messphase I (P₁)

- Detektion des Einstroms der Perfusionslösung I unter Variation des Abstands zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2), für 770 nm und 808 nm. n = 60 Messungen (Abbildung 4-18).
 1. Layer 1+2 = 8 mm (n = 10 pro Wellenlänge, 2·10, P₁T₁₋₂M₁₋₁₀)
 2. Layer 1+2 = 13 mm (n = 10 pro Wellenlänge, 2·10, P₁T₃₋₄M₁₋₁₀)
 3. Layer 1+2 = 20 mm (n = 10 pro Wellenlänge, 2·10, P₁T₅₋₆M₁₋₁₀)
- Vergleich Festkörpermodell vs. Labormodell I für 770 nm und 808 nm. n = 20 Messungen.
 1. Layer 1+2 = 13 mm (Festkörpermodell, n = 10 pro Wellenlänge, 2·10, P₁T₇₋₈M₁₋₁₀)

Daraus ergaben sich insgesamt n = 60 Messungen für den ersten und n = 20 zusätzliche Messungen für den zweiten Teilbereich. Die statistischen Methoden zur Auswertung sind in Kapitel 4.5 abgebildet.

Der Abstand zwischen der Lichtquelle (LED) und den Detektoren (Photodioden PD₁₋₆) betrug 6 mm, 12 mm, 18 mm, 24 mm, 30 mm, 36 mm (Abbildung 4-17) bei symmetrischer Positionierung über dem Zielgefäß. Die gemessene absolute Signaldifferenz Δ [V] basierte auf der Änderung der Füllung des Zielgefäßes (Layer 3) von destilliertem Wasser auf Perfusionslösung I (Abbildung 4-18).

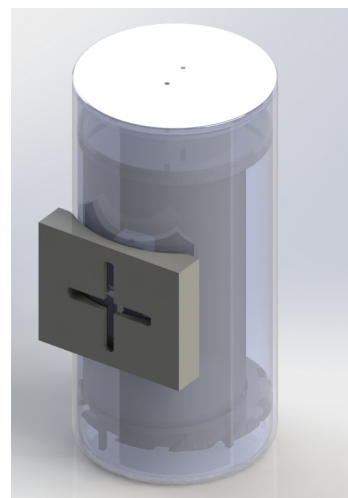
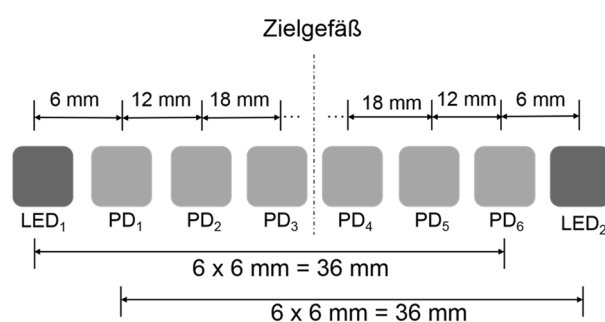


Abbildung 4-17: Sensor- und Komponentenpositionierung Messphase I.

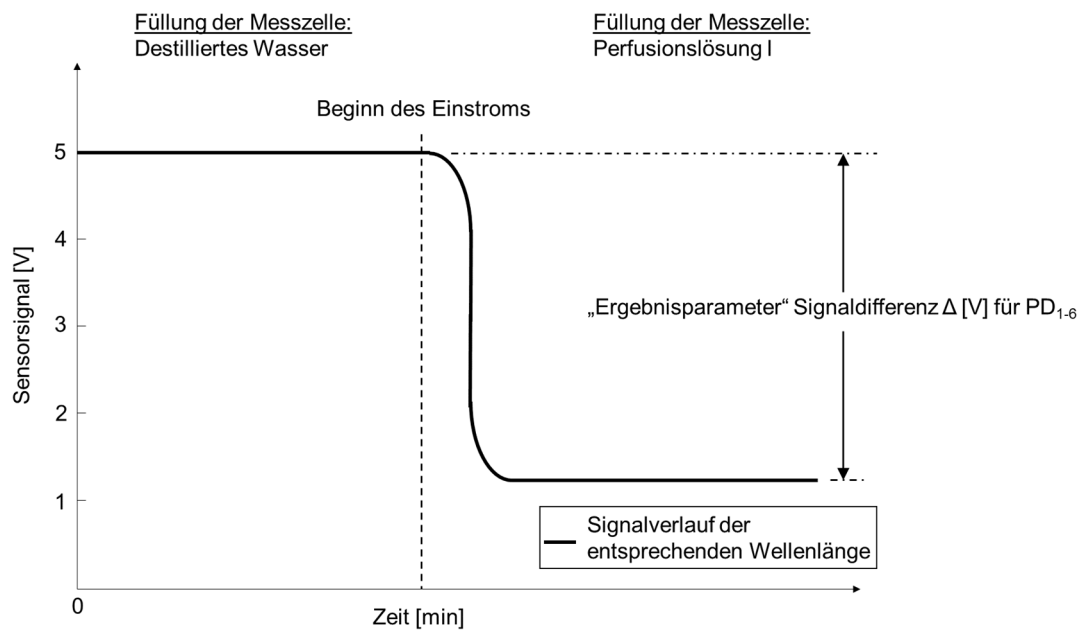


Abbildung 4-18: Messphase I. Skizze des Signalverlaufs und des berechneten Ergebnisparameters.

Des Weiteren diene der Vergleich des Labormodells I mit einem etablierten Festkörpermodell [49] der Absicherung der Modellqualität.

Das Festkörpermodell¹ (Abbildung 4-19) bestand aus den folgenden Schichten:

- Layer 1: Kopfschwarte
- Layer 2: Schädelknochen
- Layer 3: Zielgefäß (\varnothing 5 mm)

Die optischen Eigenschaften und Herstellungsprozesse werden in [49] dargestellt.

¹ Kooperation: Optoelectronics and Measurement Techniques Laboratory Department of Electrical Engineering Faculty of Technology, University of Oulu

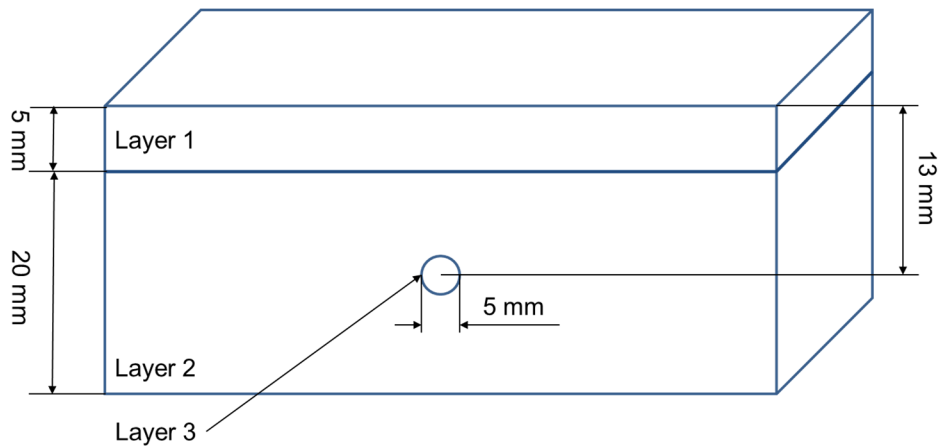


Abbildung 4-19: Festkörpermodell. Layer 1: Kopfschwarte, Layer 2: Schädelknochen, Layer 3: Zielgefäß.

Tabelle 4-10: Optische Eigenschaften (μ_a , μ_s' und g) Festkörpermodell für 770 nm und 808 nm.

Wellenlänge [nm]		Festkörpermodell	
		Kopfschwarte (Layer 1)	Schädelknochen (Layer 2)
770	μ_a [mm^{-1}]	0.05	0.05
	μ_s' [mm^{-1}]	2.18	1.69
	g	0.81	0.81
808	μ_a [mm^{-1}]	0.05	0.05
	μ_s' [mm^{-1}]	2.07	1.60
	g	0.81	0.81

Die LEDs wurden im CW-Modus betrieben und die einzelnen Wellenlängen nacheinander betrachtet. Es kam eine Wellenlänge pro Messung zum Einsatz.

4.4.2 Messphase II

4.4.2.1 Zielsetzung

Die Erprobung der Sensorgeneration II - NiSvO₂ 1.0 – in Kombination mit dem Labormodell II und der Perfusionslösung II – beinhaltete zwei Phasen (Validierung I - P₂V₁, Validierung II - P₂V₂).

Validierung I hatte die

- dynamische Erfassung von Oxygenierungsänderungen im Bereich von 99 % - 55 % Sauerstoffsättigung

zum Ziel. Der entwickelte Algorithmus zur Detektion der Sättigungsänderungen basierte auf den Ergebnissen der Messphase I.

Die Zielsetzung der Phase **Validierung II** beinhaltete die

- Kalibrierung der Sensorgeneration II anhand von fünf Kalibrierungsmessungen (Kal₁₋₅) und die anschließende
- Erfassung der Sauerstoffsättigung im Bereich von 99 % - 20 % mithilfe des kalibrierten Sensors.

4.4.2.1 Validierung I

Die Phase Validierung I umfasste 9 Versuchstage à 10 Messungen (N = 9; n = 90). Jeder Versuchstag begann mit einer zweistündigen Erwärmungsphase der Versuchsumgebung und der Perfusionslösung II zur Gewährleistung reproduzierbarer Bedingungen. Die Durchführung der Messungen erfolgte anhand des in Abbildung 4-20 dargestellten Schemas, für 770 nm, 808 nm und 850 nm simultan (gepulster Einsatz der LEDs, 100 ms Pulsdauer pro Wellenlänge, 1000 ms Messung des Umgebungslichts), bei gleichzeitiger Detektion der Photodiodensignale PD₁₋₆ und deren Weiterverarbeitung.

Tabelle 4-11: Versuchsplan Validierung I. n = 90 Messungen

Versuchsplan Validierung I (P₂V₁)

- Detektion der Sauerstoffsättigungsänderung von einem ~ 99 % Plateau (PL₁), auf ein ~ 55 % Plateau (PL₂) und vice versa (PL₃) unter Variation des Abstands zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2), Verwendung der Wellenlängen 770 nm, 808 nm und 850 nm. n = 90 Messungen.
 1. Layer 1+2 = 10 mm (n = 30, 3·10; P₂V₁T₁₋₃M₁₋₁₀)
 2. Layer 1+2 = 15 mm (n = 30, 3·10; P₂V₁T₄₋₆M₁₋₁₀)
 3. Layer 1+2 = 18 mm (n = 30, 3·10; P₂V₁T₇₋₉M₁₋₁₀)

Mittels CO-Oxymetrie (Mittelwert aus zwei strukturell identischen Systemen) und BGA wurden die auf jedem Plateau entnommene Blutprobe bezüglich der in Tabelle 4-12 dargestellten Parameter ausgewertet. Es ergaben sich pro Messung drei entnommene Proben und somit drei Referenzwerte. Aufgrund der kurzen Zeitdauer der Plateauphasen konnte im Gegensatz zu der Phase Validierung II nur ein Referenzwert extrahiert werden.

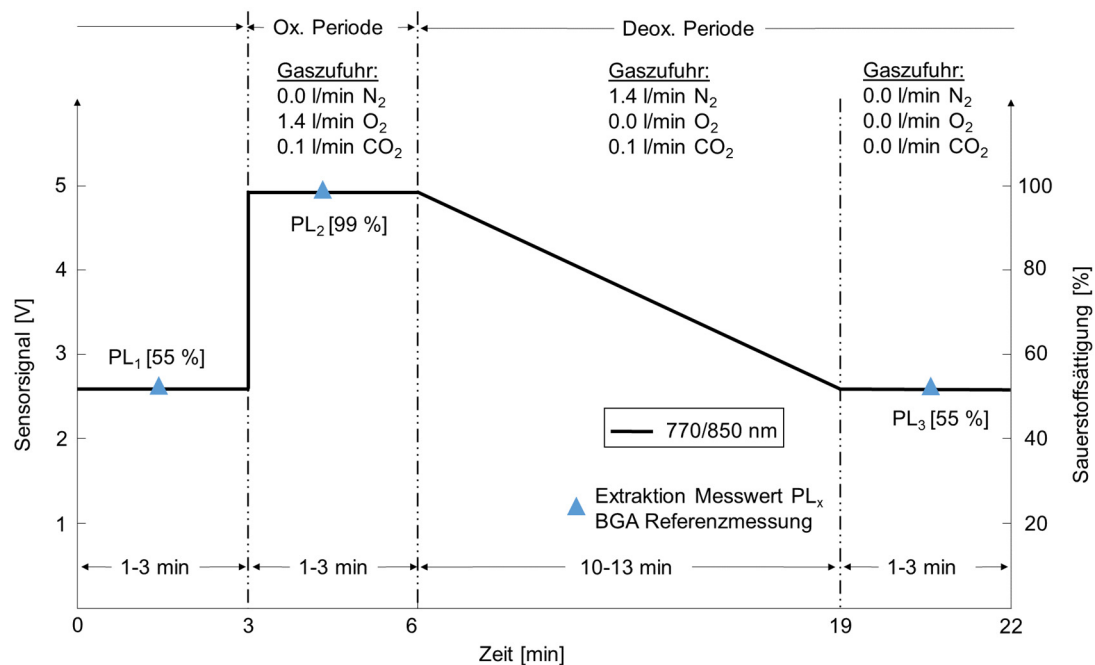


Abbildung 4-20: Schema der Durchführung Validierung I.

Die Markierung des Entnahmezeitpunkts im Sensorsignal gewährleistete die Zuordnung der Referenzwerte zu den detektierten Photodiodenintensitäten. Die Mittelung von 20 Messwerten, gleichverteilt um den Entnahmezeitpunkt, ermöglichte die Minderung des Sensorrauschens. Dies entspricht der Mittelung über ein Zeitintervall von ~ 0.3 Sekunden.

Tabelle 4-12: Analyseparameter der diskontinuierlichen Referenzmessung.

Gerät	Analyseparameter	Einheit
CO-Oxymeter - IL-682	tHb	g·dl ⁻¹
	O ₂ Hb	%
	HHb	%
	RefsO ₂	%
BGA - GEM3000	pCO ₂	mmHg
	pO ₂	mmHg
	pH	
	Glu	mg·dl ⁻¹
	Na ⁺	mmol·l ⁻¹
	K ⁺	mmol·l ⁻¹

Die resultierende Datenmenge für jede Messung beinhaltete die kontinuierlich aufgezeichneten Messdaten der Sensorgeneration II für die Photodioden PD₁₋₆ und die zu definierten Zeitpunkten erhobenen Referenzwerte für die Plateaus PL₁₋₃. Für jedes Plateau wurde eine Konstanz von 1-3 Minuten angestrebt und die kontinuierlich detektierten Signale der Photodioden 1-6 (PD₁₋₆) als Basis für die Quotientenbildung 770/850 nm verwendet. Der eigentliche Ergebniswert (PD_x), diskontinuierlich berechnet nach Gleichung 4.1, beschreibt die Signaländerung zwischen den Oxygenierungsplateaus (Abbildung 4-20).

$$PD_x = PL_{\frac{2770nm}{850nm}} - \left(\frac{PL_{\frac{1770nm}{850nm}} + PL_{\frac{3770nm}{850nm}}}{2} \right), x = 1-6 \quad (V) \quad (4.1)$$

Es erfolgte die Mittelung der Werte für Plateau PL₁ und Plateau PL₃, da beide denselben Systemzustand (55 % Sauerstoffsättigung) beschreiben. Auf diese

Mittelung konnte in der Phase Validierung II verzichtet werden, weil die konstanten Plateauphasen (5 min pro Plateau) eine ausreichende Dauer aufwiesen, um zwei Referenzproben zu extrahieren.

Die kontinuierlich aufgezeichneten Signale der Spektrophotometrie-Einheit (Integrationszeit: 3 Sekunden; Sampleintervall: 5 Sekunden) dienten als zusätzliche Referenz.

Die Analyse der Ergebnisdaten beinhaltete den Vergleich der detektierten Signalintensitäten (berechnet nach Gleichung 4.1) für die Photodioden PD₁₋₆ unter der Variation des Abstands zwischen dem Sensor und dem Zielgefäß (Layer 1+2). Die statistischen Methoden zur Auswertung werden in Kapitel 4.5 abgebildet.

4.4.2.2 Validierung II

Die Phase Validierung II enthält die Kalibrierungsmessungen und die Messungen mit der kalibrierten Sensorgeneration II unter Verwendung des Labormodells II und der Perfusionslösung II (Kapitel 4.2.1).

Tabelle 4-13: Versuchsplan Validierung II. n = 30 Messungen.

Versuchsplan Validierung II (P₂V₂)

- Detektion der Sauerstoffsättigungsänderung PL₁₋₄, 10 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2), Verwendung der Wellenlängen 770 nm, 808 nm und 850 nm. n = 30 Messungen.
 1. Kalibrierungsmessungen (n = 5 Messungen, P₂V₂T₁M₁₋₅ im Weiterem als Kal₁₋₅ bezeichnet)
 2. Detektion der Sauerstoffsättigung mit der kalibrierten Sensorgeneration II (n= 25 Messungen, P₂V₂T₂₋₆M₆₋₃₀)

Durch die Variation der Gaszufuhr konnten vier Oxygenierungsplateaus (99 % Sauerstoffsättigung – 75 % - 50 % - 25 %) konsekutiv eingestellt und für jeweils 5 Minuten konstant gehalten werden (Abbildung 4-21). Eine Messung umfasste für die Phase Validierung II den konsekutiven Durchlauf des dargestellten Schemas.

Die Probenentnahme für die Referenzmessung, jeweils zu Beginn sowie zum Abschluss der einzelnen Plateauphasen, bildete die Grundlage zur Bewertung der Plateaustabilität (Auswertung in Bezug auf die Parameter in Tabelle 4-12).

Damit ergaben sich pro Messung 8 Datenwerte für die einzelnen Parameter (4 Plateaus, 2 Werte pro Plateau) für die weitere Auswertung.

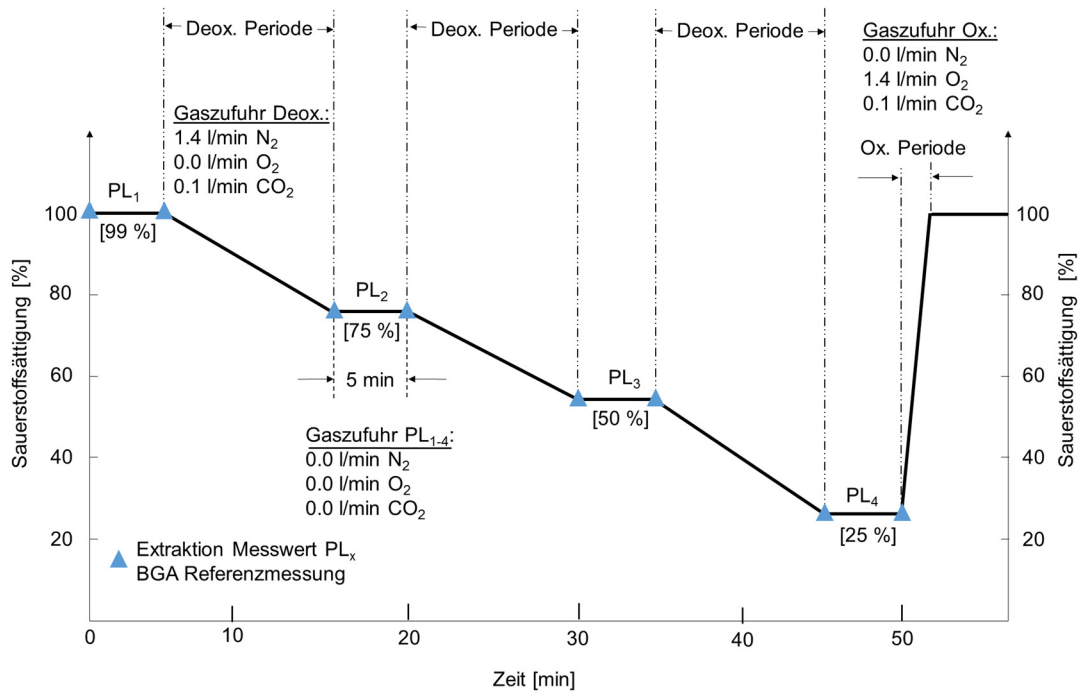


Abbildung 4-21: Schema der Durchführung Validierung II.

Der nach Gleichung 4.2 berechnete Messwert beschrieb die Intensitätsänderung während der Oxygenierungsvariation. Die Bestimmung der Intensität I_0 vor dem eigentlichen Messbeginn, als Mittelung der Signale über 30 Sekunden bei konstanter Oxygenierung, bildete die Vorbereitung für alle Messungen der Phase Validierung II.

$$\frac{I(t)}{I_0} = \frac{d_{PD_3} \cdot PD_{\frac{3770nm}{850nm}} - \left(d_{PD_1} \cdot PD_{\frac{1770nm}{850nm}} + d_{PD_6} \cdot PD_{\frac{6770nm}{850nm}} \right)}{I_0} \quad (4.2)$$

mit d_{PD_x} = Abstand der Lichtquelle zur entsprechenden Photodiode,

$PD_{\frac{770nm}{850nm}}$ = Signalquotient 770 nm und 850 nm der entsprechenden Photodiode.

Der Gewichtungsfaktor d_{PD_x} ist notwendig, um die detektierten Signale vergleichend betrachten zu können. Die Erstellung der Kalibrierungsfunktion basierte auf den Ergebnissen der Kalibrierungsmessungen (Kal₁₋₅) über die Berechnung der Regressionsfunktion aus den Referenzwerten der Sauerstoffsättigung (CO-Oxymetrie) und den Sensorintensitäten (berechnet nach Gleichung 4.2).

Nach der Implementierung dieser Funktion in die Software konnte für die Messungen P₂V₂T₂₋₆M₆₋₃₀ die Sauerstoffsättigung (SsO₂) direkt detektiert werden. Der Vergleich der gemessenen Sensorsättigung mit den Referenzwerten wurde für jede Plateauphase anhand des in Abbildung 4-21 dargestellten Schemas durchgeführt. Die Mittelung von 20 Werten, gleichverteilt um den Entnahmezeitpunkt der Referenzproben, ermöglichte analog zu Validierungsphase I die Minderung des Sensorrauschens. Dies entspricht der Mittelung über ein Zeitintervall von ~ 0.3 Sekunden. Die kontinuierlich aufgezeichneten Signale der Spektrophotometrie-Einheit (Integrationszeit: 3 Sekunden; Sampleintervall: 5 Sekunden) dienten für diese Phase ebenfalls als zusätzliche Referenz.

4.5 Statistische Methoden

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten statistischen Analysen beinhalten Methoden der deskriptiven Statistik und der Interferenzstatistik mit den eingesetzten Softwareverfahren SPSS 22 (IBM) und Sigmaplot 12.0 (Systat). Die statistischen Methoden unterteilen sich hinsichtlich ihrer Einsatzgebiete in die folgenden Bereiche:

- Abbildung der Stabilität innerhalb des Modells basierend auf diskontinuierlichen Daten
 - Evaluierung des Labormodells I - Phantomlösungen I und II sowie Perfusionslösung I (Kapitel 4.5.1)
 - Evaluierung des Labormodells II - inklusive Perfusionslösung II (Kapitel 4.5.2)
- Abbildung der kontinuierlich aufgezeichneten Daten sowie der diskontinuierlichen Referenzwerte bei standardisierter Variation des Perfusionsmodells
 - Auswertung der Sensordaten der Messphasen I und II (Kapitel 4.5.3)

Basierend auf der Themenstellung der Arbeit – Entwicklung eines Sensors zur Detektion der Sauerstoffsättigung in einem definierten Zielgefäß – hatte die Planung der Messphasen I und II das Ziel, jegliche Variation im Labormodell I und II sowie in den zugehörigen Perfusionslösungen I und II zu standardisieren, um die detektierten Signaländerungen direkt mit den Änderungen des Zielparameters in Verbindung setzen zu können. Der Verzicht auf eine Variation der optischen Eigenschaften der Flüssigphantome zur Nachbildung der anatomischen Zielregion begründete sich aus der Komplexität des Verfahrens in den Bereichen:

1. Sensorentwicklung
2. Abbildung der optischen, anatomischen und physiologischen Bedingungen
3. Standardisierte Variation der Sauerstoffsättigung im Zielgefäß

Die weiterführende Evaluierung der Sensorik im Tiermodell und im klinischen Einsatz wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht abgebildet.

Die Anzahl der Versuchstage wird mit N und die Anzahl der Messungen mit n abgekürzt. Die Nomenklatur der Einzelmessungen setzt sich aus

- Messphase P_x (mit dem Zusatz V_{1-2} für Validierung I und II),
- Versuchstag T_x und
- Messung M_x

zusammen. Zusätzlich werden Kalibrierungsmessungen mit Kal_x gekennzeichnet. Die resultierenden Datenwerte werden ebenfalls mit n = bezeichnet.

Grundlegendes Prinzip zur Generierung von Datenwerten

Zur Gewährleistung einer ausreichenden statistischen Aussagekraft war die Untersuchungplanung auf n = 10 Wiederholungsmessungen aufgebaut, die n = 10 Datenwerte generierten.

4.5.1 Evaluierung des Labormodells I – Phantomlösungen I und II sowie Perfusionslösung I

Für die statistische Auswertung der optischen Eigenschaften der Phantomlösungen I und II standen N = 23 Versuchstage (P_1T_{1-8} , $P_2V_1T_{1-9}$, $P_2V_2T_{1-6}$) zur Verfügung.

Für die Perfusionslösung I sind N = 8 Versuchstage (P_1T_{1-8}) zur Evaluierung eingesetzt worden (Tabelle 4-14).

Tabelle 4-14: Statistische Methoden zur Evaluierung der Phantomlösungen I und II (P_1T_{1-8} , $P_2V_1T_{1-9}$, $P_2V_2T_{1-6}$) sowie der Perfusionslösung I (P_1T_{1-8}).

Anzahl N	Auswertparameter	Statistische Methoden
23, 8* Versuchstage entsprechen n = 23, 8* Datenwerten	<u>Wellenlängen</u> 770 nm, 808 nm und 850 nm <u>Optische Eigenschaften</u> μ_a , μ_s' und g <u>Phantomlösungen I und II sowie Perfusionslösung I</u> Layer 1+2, Layer 3 und Layer 4	Mittelwert, Standardabweichung

* N = 8 Versuchstage für Perfusionslösung I, Verwendung nur für Messphase I

Die Berechnung des arithmetischen Mittels (\bar{x}) und der Standardabweichung (s) resultierte aus der Berücksichtigung der gewählten Wellenlängen, der erstellten Phantomlösungen I und II, der Perfusionslösung I sowie den definierten optischen Eigenschaften. Die Anzahlen n der in die Ergebnisse einbezogenen Datenwerte sind in Kapitel 5.2 abgebildet.

4.5.2 Evaluierung des Labormodells II – inklusive Perfusionslösung II

Die Evaluierung des Abstands bzw. der Schichtdicke zwischen Hautoberfläche und Zielgefäß basierte auf $n = 10$ CT-Datensätzen und einem anatomischen Präparat des humanen Kopfes.

Für die Evaluierung der Stabilität des Labormodells II konnte auf $n = 120$ Messungen zurückgegriffen werden (Tabelle 4-15).

Die 120 Messungen teilten sich wie folgt auf:

- Phase Validierung I ($P_2V_1T_{1-9}$)
 - $n = 90$ Messungen à 3 Plateaus (PL_{1-3}), 1 Referenzwert pro Plateau
 - $n = 90 \cdot 3 = 270$ Datenwerte pro Merkmal zur Auswertung
- Phase Validierung II ($P_2V_2T_{1-6}$)
 - $n = 30$ Messungen à 4 Plateaus (PL_{1-4}), 2 Referenzwerte pro Plateau
 - $n = 30 \cdot 8 = 240$ Datenwerte pro Merkmal zur Auswertung

Tabelle 4-15: Statistische Methoden zur Evaluierung der Stabilität des Labormodells II.

Anzahl n	Auswertparameter	Statistische Methoden
10 CT-Datensätze	Tiefenlage des Zielgefäßes	Mittelwert, Standardabweichung
120 Messungen entsprechen $n = 120$ Datenwerten	<u>Perfusionslösung II</u> tHb, pH, pCO ₂ , Glu und Temperatur <u>Blackbox</u> rel. Luftfeuchtigkeit, barometrischer Druck und Temperatur	Mittelwert, Standardabweichung

Die statistische Auswertung für die einzelnen Modellmerkmale (tHb, pH, pCO₂, Glu, Temperatur der Perfusionslösung, Blackbox Parameter (relative (rel.) Luftfeuchtigkeit, barometrischer Druck sowie Temperatur) beinhaltet ebenfalls die Berechnung des arithmetischen Mittels (\bar{x}) und der zugehörigen Standardabweichung (s).

Das methodische Vorgehen zur Evaluierung der Phantomlösungen I und II findet sich im Abschnitt 4.5.1 und wird hier nicht detailliert aufgelistet.

4.5.3 Auswertung der Sensordaten der Messphasen I und II

4.5.3.1 Messphase I

Die $n = 80$ Messungen (P_1T_{1-8}) der Messphase I unterteilten sich wie folgt:

- Messung am Labormodell I ($n = 60$)
 - 8 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß
 - 770 nm ($n = 10$), 808 nm ($n = 10$)
 - 13 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß
 - 770 nm ($n = 10$), 808 nm ($n = 10$)
 - 20 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß
 - 770 nm ($n = 10$), 808 nm ($n = 10$)
- Messung am Festkörpermodell ($n = 20$)
 - 13 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß
 - 770 nm ($n = 10$), 808 nm ($n = 10$)

Tabelle 4-16: Statistische Methoden der Messphase I (P_1T_{1-8}).

Anzahl n	Auswertparameter	Statistische Methoden
80 Messungen entsprechen $n = 80$ Datenwerten	Signaldifferenz Δ [V] der Photodioden PD ₁₋₆	Mittelwert, Standardabweichung, Signifikanzanalysen

Die Auswertung der resultierenden Datenmenge erfolgte hinsichtlich der Signaldifferenz Δ [V] als absolute Änderung zwischen der Füllung des Zielgefäßes mit destilliertem Wasser und der Perfusionslösung I.

Im Bereich der Messphase I wurde die Berechnung des arithmetischen Mittelwerts (\bar{x}) und der Standardabweichung (s) wellenlängen- und gefäßlagengengetrennt für diese Signaldifferenz durchgeführt.

Die Signifikanzanalyse (t-Test) der Signaldifferenz Δ [V] zwischen dem Labormodell I und dem zum Vergleich stehenden Festkörpermodell sowie zwischen den verschiedenen Abständen des Sensors zum Zielgefäß und beiden Wellenlängen schloss die statistische Auswertung der Messphase I ab.

4.5.3.2 Messphase II

Die Messphase II beinhaltete die Phasen Validierung I ($n = 90$ Messungen, $P_2V_1T_{1-9}$, Tabelle 4-17) und Validierung II ($n = 30$ Messungen, $P_2V_2T_{1-6}$, Tabelle 4-18).

Die Phase Validierung I setzte sich wie folgt zusammen:

- Validierung I
 - 10 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß
 - $n = 30$ Messungen à 3 Plateaus (PL_{1-3}), 1 Referenzwert pro Plateau
 - 15 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß
 - $n = 30$ Messungen à 3 Plateaus (PL_{1-3}), 1 Referenzwert pro Plateau
 - 18 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß
 - $n = 30$ Messungen à 3 Plateaus (PL_{1-3}), 1 Referenzwert pro Plateau

Es ergaben sich für die Auswertung der Phase Validierung I $n = 90$ Datenwerte pro Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß, sodass insgesamt $n = 270$ Datenwerte zur Verfügung standen.

Tabelle 4-17: Statistische Methoden der Messphase II - Validierung I (P₂V₁T₁₋₉).

Anzahl n	Auswertparameter	Statistische Methoden
90 Messungen entsprechen n = 270 Datenwerten	<u>PD_x</u> nach Gleichung 4.1 berechneter Plateauunterschied der Sensorsignale <u>RefsO₂, pO₂</u> Referenzwerte der CO-Oxymetrie	Mittelwert, Standardabweichung

Die Minimierung von externen Einflüssen auf die Ergebnisse konnte für die Phase Validierung I durch die Verteilung der jeweils n = 30 Messungen auf N = 3 Tage à 10 Messungen gewährleistet werden. Die statistische Auswertung der charakteristischen Parameter zur Ergebnisbeurteilung (Sensorsignal der einzelnen Photodioden, RefsO₂, pO₂) beinhaltete die Bildung des Mittelwerts (\bar{x}) und der Standardabweichung (s).

Die Phase Validierung II setzte sich wie folgt zusammen:

- Validierung II
 - Kalibrierungsmessungen (Kal₁₋₅)
 - n = 5 Messungen à 4 Plateaus (PL₁₋₄), 2 Referenzwerte pro Plateau
 - Messungen mit der kalibrierten Sensorgeneration II (P₂V₂T₂₋₆M₆₋₃₀)
 - n = 25 Messungen à 4 Plateaus (PL₁₋₄), 2 Referenzwerte pro Plateau

Für die weitere Auswertung standen in der Phase Validierung II 240 Datenwerte zur Verfügung:

- Kalibrierungsmessungen n = 40 Datenwerte
- Messungen mit der kalibrierten Sensorgeneration II n = 200 Datenwerte

Die aus den Ergebnissen der Kalibrierungsmessungen (Kal₁₋₅, Wertepaare aus RefsO₂ und detektiertem Sensorsignal) berechnete Regressionsgrade (Methode

der kleinsten Quadrate [190]) wurde zur Kalibrierung des Sensors verwendet. Die Darstellung der Ergebnisse beinhaltet die Regressionsgrade und das Bestimmtheitsmaß zur Überprüfung des Zusammenhangs der untersuchten Variablen.

Tabelle 4-18: Statistische Methoden der Messphase II - Validierung II (Kal₁₋₅, P₂V₂T₂₋₆).

Anzahl n	Auswertparameter	Statistische Methoden
5 Messungen entsprechen n = 40 Datenwerten	Nach Gleichung 4.2 berechnetes Sensorsignal <u>RefsO₂</u> Referenzwerte der CO-Oxymetrie	Regressionsanalyse, Bestimmtheitsmaß
25 Messungen entsprechen n = 200 Datenwerten	<u>SsO₂</u> Mit der kalibrierten Sensorik gemessene Sauerstoffsättigung <u>RefsO₂</u> Referenzwerte der CO-Oxymetrie	Konfidenzintervall, Bland-Altman-Diagramm, Passing-Bablok Regression, Slope, Mittlere absolute Abweichung

Die Berechnung der Regression sowie des Konfidenzintervalls (confidence interval, CI) auf einem 95 % (CI 95 %) Niveau für die n = 25 Messungen mit der kalibrierten Sensorgeneration II (P₂V₂M₆₋₃₀) diente der Untersuchung des Zusammenhangs von RefsO₂ und SsO₂. Dieses Intervall beschreibt den Bereich (1.96 σ), in dem genau 95 % der (Stichproben-) Ergebnisse liegen. Die grafische Ergebnisdarstellung als Bland-Altman-Diagramm [191], ebenfalls auf einem CI 95 % Niveau, eignete sich für die weiterführende Analyse der Abweichungen beider Verfahren (SsO₂, RefsO₂). Über die Passing-Bablok Regression [192] und die Berechnung weiterer statistischer Kennwerte (Slope (Steigung), mittlere absolute Abweichung) konnten die Ergebnisse vertiefend betrachtet werden.

5

Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt analog zu der in Kapitel 4 gewählten chronologischen Vorgehensweise.

- Simulation (Kapitel 5.1)
 - **Finite-Elemente-Methode (FEM)**
Abbildung des Festkörperphantoms und des Labormodells I, Analyse der Lichtausbreitung
 - **Monte-Carlo-Methode (MCM)**
Abbildung des Festkörperphantoms, Analyse der Eindringtiefe
- Modellaufbau (Kapitel 5.2)
 - **Stabilitätsuntersuchungen im Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbau**
Phantomlösungen I, II (in Bezug auf Messphase I und II) und Perfusionslösung I (in Bezug auf Messphase I)
 - **Stabilitätsuntersuchungen (Labormodell II)**
Physiologische und messtechnische Parameter des Labormodells II (in Bezug auf Messphase II)

- Messphasen (Kapitel 5.3)
 - **Messphase I**
Sensorgeneration I; Labormodell I; Einstrom der Perfusionslösung I
 - **Messphase II**
Sensorgeneration II; Labormodell II, Perfusionslösung II
 - **Validierung I**
Dynamische Variation der Sauerstoffsättigung zwischen 99 % und 55 %
 - **Validierung II**
Plateaustruktur: 99 % - 75 % - 50 % - 25 % Sauerstoffsättigung;
Validierung Sensorgeneration II gegen Referenz
- Sensorgeneration III (Kapitel 5.4)

5.1 Simulation

5.1.1 Generation 1 – Finite-Elemente-Methode

Abbildung der physikalisch vorhandenen Modelle (Festkörpermodell und Labormodell I) mit der Simulationssoftware COMSOL (Finite-Elemente-Methode, FEM).

- Ziel 1:**
 Simulation der Lichtausbreitung unter besonderer Berücksichtigung eines Blutgefäßes (\varnothing 5 mm, in 13 mm Abstand zur Modelloberfläche) im Festkörpermodell und im Labormodell I
- Ziel 2:**
 Verifizierung I: Sensorposition gegenüber der Gefäßausrichtung (Festkörpermodell)
 Verifizierung II: Räumliche Dimensionierung des Sensors (Labormodell I)

5.1.1.1 Simulation auf Basis des Festkörpermodells

Aufgrund der höheren Absorptionseigenschaften des Blutes im Vergleich zum umliegenden Gewebe entstand keine uniforme Ausbreitung des eingestrahlichten Lichtimpulses (Abbildung 5-1, a). Die Gesamtverteilung der Lichtintensität wies ebenfalls eine Inhomogenität im Bereich des eingebrachten Blutgefäßes auf (Abbildung 5-1, b).

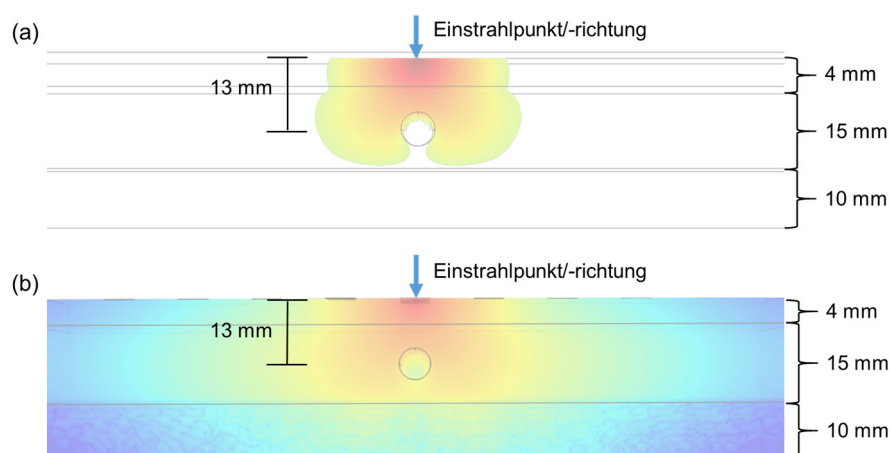


Abbildung 5-1: Simulation FEM: Lichtausbreitung im Festkörpermodell.

- (a) Lichtintensität nach der Applikation des Impulses,
 (b) Gesamtverteilung der Lichtintensität am Ende der Simulation.
 Höchste Lichtintensität rot, geringste Intensität blau.

Die Gegenüberstellung der Lichtausbreitung bezüglich der Sensorausrichtung (in Richtung des Gefäßverlaufs „In Flussrichtung“ und quer zum Gefäßverlauf „Quer zur Flussrichtung“) bildete den zweiten Teil der Modellierungsphase (Abbildung 5-2).

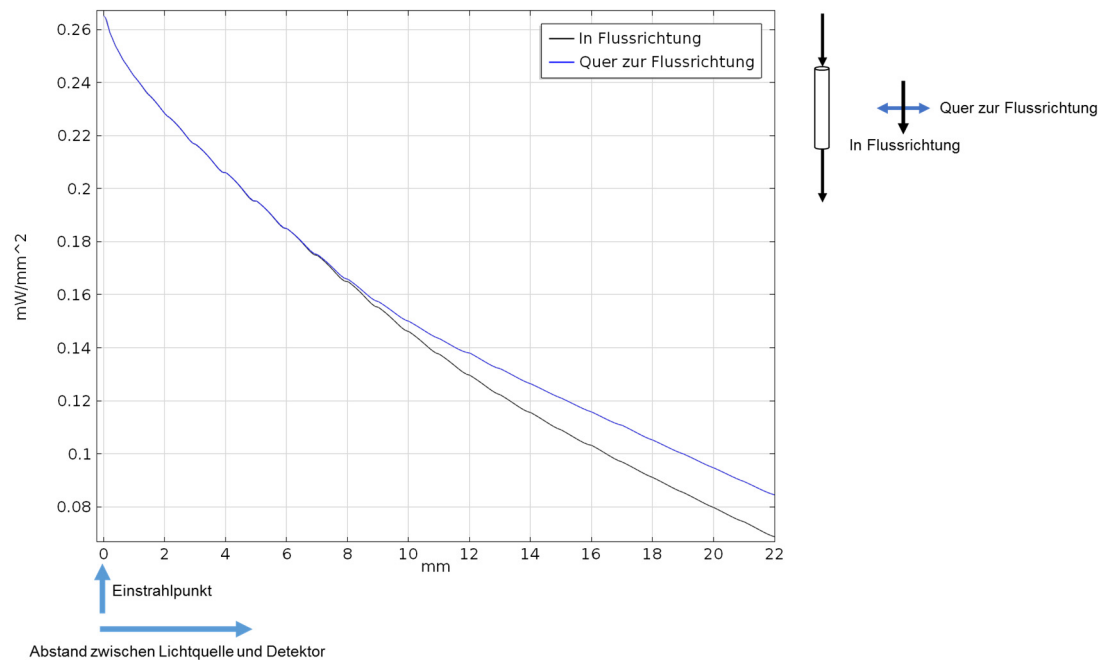


Abbildung 5-2: Simulation FEM: Quantifizierung der Lichtausbreitung im Labormodell I bezogen auf:

1. die Positionierung des Sensors zur Ausrichtung des Gefäßes,
2. den Abstand der Detektoren von der Lichtquelle.

Die Detektionsrichtung hatte ab einem Abstand von 8 mm zur Lichtquelle einen Einfluss auf die gemessene Intensität (Abbildung 5-2).

Der identische Kurvenverlauf bei einem geringeren Abstand spiegelt die oberflächliche Detektion wider. Mit zunehmendem Abstand zur Lichtquelle (> 8 mm) vergrößert sich die Differenz zwischen den Kurven. Das eingestrahelte Licht in Flussrichtung wird aufgrund des größeren durchstrahlten Blutvolumens im mittleren Photonenweg stärker absorbiert.

5.1.1.2 Simulation auf Basis des Labormodells I

Der Transfer des Simulationsmodells und seiner Randbedingungen vom Festkörpermodell (Kapitel 5.1.1.1) auf das nachgebildete Labormodell I ermöglichte die Analyse der Lichtausbreitung bei einer sphärischen Formgebung (Abbildung 5-3).

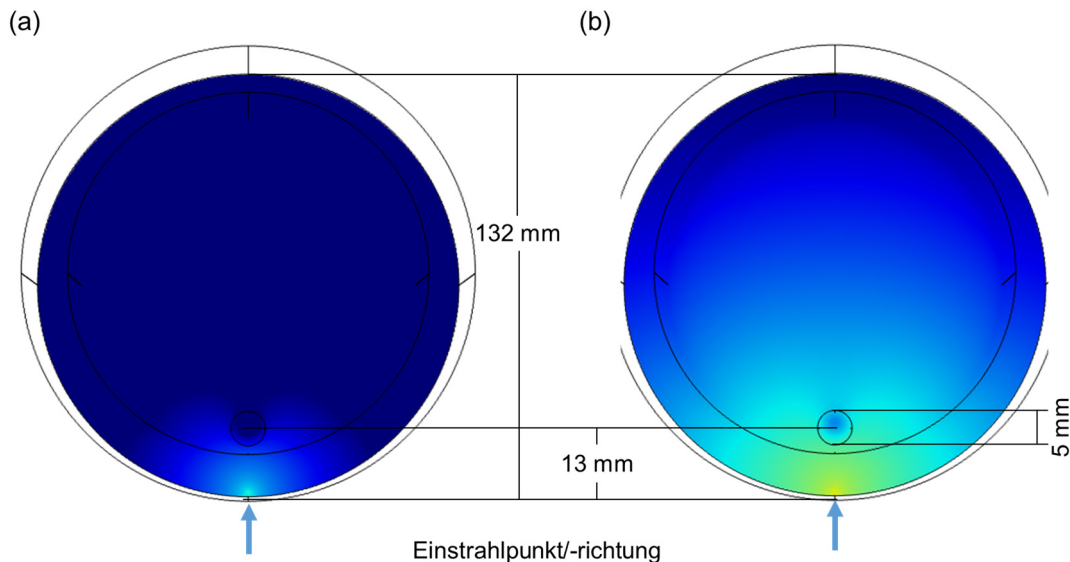


Abbildung 5-3: Simulation FEM: Lichtausbreitung im nachgebildeten Labormodell I.
 (a) Lichtintensität nach der Applikation des Impulses,
 (b) Gesamtverteilung der Lichtintensität am Ende der Simulation.
 Höchste Lichtintensität gelb, geringste Intensität blau.

Die Lichtintensitätsverteilung im Labormodell I wies im Bereich des Zielgefäßes, aufgrund des höheren Absorptionskoeffizienten des Blutes, geringere Werte auf. Die detektierten Lichtintensitäten in $\text{mW} \cdot \text{mm}^{-2}$ unterschieden sich für die horizontale (Sphärisch) und die vertikale (Linear) Formgebung der Sensorik deutlich (Abbildung 5-4). Nur im Schnittpunkt der Detektionslinien (0 mm) ergaben sich identische Lichtintensitäten.

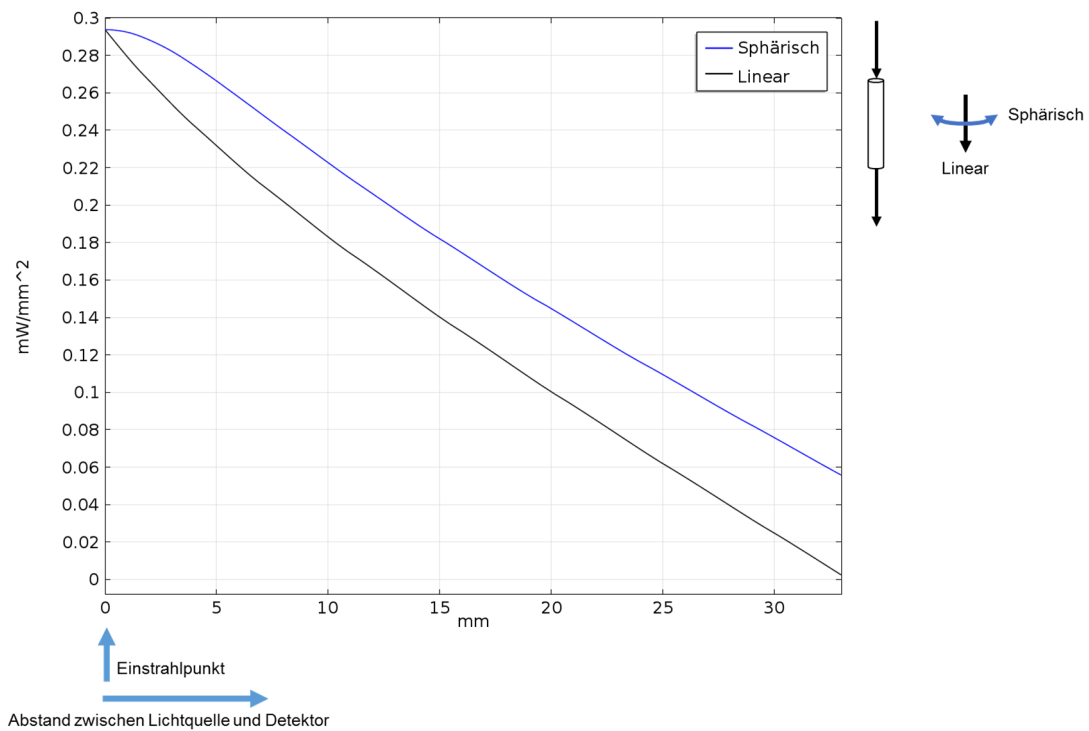


Abbildung 5-4: Simulation FEM: Quantifizierung der Lichtausbreitung in Bezug auf die Detektionsrichtung im nachgebildeten Labormodell I. Horizontal (Sphärisch) und vertikal (Linear).

Für die praktische Anwendung bildet dieses Ergebnis eine entscheidende Randbedingung. Die mit der FEM-Simulation dargestellten Ergebnisse erlauben die Interpretation, dass die Form des Sensors und die damit verbundene Applikation am Modell einen systematischen Einfluss haben.

5.1.2 Generation 2 – Monte-Carlo-Methode

Nachbildung des physikalisch vorhandenen Festkörpermodells (Einschränkung: Abbildung des Blutgefäßes nur als Schicht realisierbar, Kapitel 4.1.2) mit der Monte-Carlo-Methode (MCM).

- **Ziel**

Analyse der erreichbaren Eindringtiefen des eingestrahlenen Lichts in Abhängigkeit des Abstands zwischen Lichtquelle und Detektor

Für die verwendete Detektoranordnung (äquidistant in den Abständen von 6-36 mm und eine Detektorfläche von 4.8 mm²) wurden Eindringtiefen von 4-5 mm für PD₁ bis zu 21-24 mm für PD₆ detektiert (Tabelle 5-1). Die Eindringtiefe [mm] ist als die Position in z-Richtung definiert, bei der noch 100 Photonen auf dem Weg von der Lichtquelle zum Detektor registriert werden können. Durch den zunehmenden Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor ist eine steigende Eindringtiefe, bei abnehmender Signalintensität (Tabelle 5-1) erreichbar. Dies stimmt mit den theoretischen Grundlagen (Kapitel 3.2.4) überein (Abbildung 5-5).

Tabelle 5-1: Eindringtiefen im Festkörpermodell (Monte-Carlo-Methode).

	Detektorabstand zur Lichtquelle	Detektierte Photonen*	Eindringtiefe [mm]
PD ₁	6 mm	591229	4-5
PD ₂	12 mm	336676	9-10
PD ₃	18 mm	211405	12-14
PD ₄	24 mm	138512	16-18
PD ₅	30 mm	92402	19-21
PD ₆	36 mm	61498	21-24

* Bezogen auf insgesamt 10⁹ eingestrahelte Photonen

Aus diesem Ergebnis ist abzuleiten, dass die Anzahl der detektierten Photonen mit dem zunehmenden Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor abnimmt. Für die Signalauswertung/-analyse besteht die Notwendigkeit, diese Unterschiede, in den detektierten Signalen, zu berücksichtigen und durch die Anwendung eines gewichteten Faktors (Kapitel 3.3) auszugleichen.

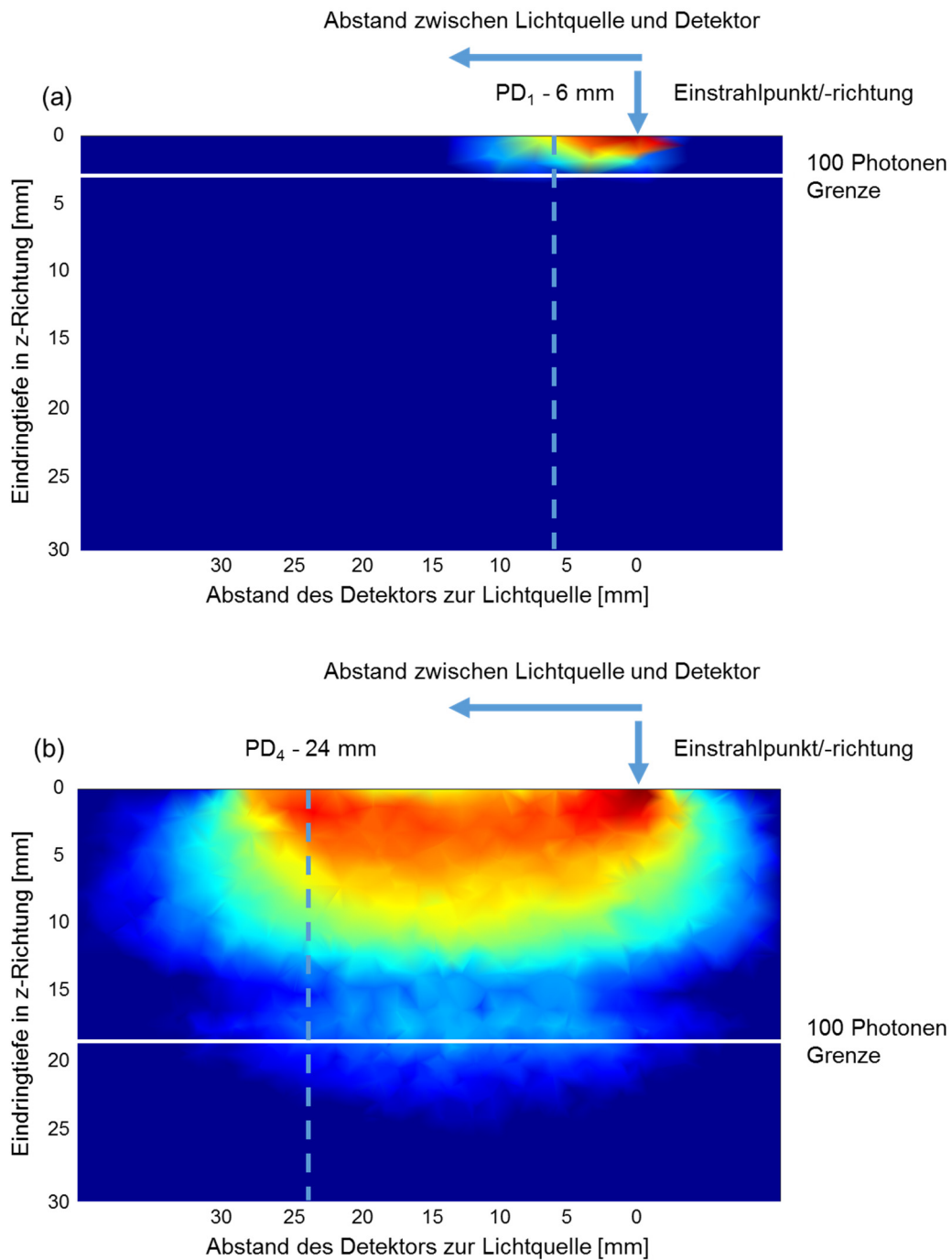


Abbildung 5-5: Simulation MCM: Eindringtiefen im Festkörpermodell.

(a) Abstand 6 mm zur Lichtquelle,

(b) Abstand 24 mm zur Lichtquelle.

Höchste Lichtintensität rot, geringste Intensität blau.

Die aus der MCM-Simulation abgeleiteten Ergebnisse der räumlichen Anordnung der Detektoren sowie die Größe der Detektorflächen dienten als Basis für die Entwicklung der Sensorgeneration II.

5.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerung zur weiteren Bearbeitung

Die Ergebnisse der Simulation (FEM, MCM) erlauben folgende grundlegende Ableitungen:

- Die Lichtausbreitung in biologischem Gewebe kann sowohl mit der Finite-Elemente-Methode als auch mit der Monte-Carlo-Methode abgebildet werden.
- Die Sensorpositionierung, bezogen auf die Ausrichtung des Zielgefäßes, ist zu berücksichtigen.
- Die sphärische Geometrie des Sensors (Formgebung zur horizontalen Positionierung am Labormodell I) sichert eine eindeutige Detektion.
- Die oberflächlichen Signale sowie Phänomene können mit einem Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor < 8 mm sicher erfasst werden.
- Zur Erfassung der Signale aus dem Zielgefäß heraus sind Abstände zwischen Lichtquelle und Detektor > 15 mm notwendig.
- Der Bereich, der mit der FEM detektierten Lichtintensitäten für die nachgebildeten Modelle (Labormodell I und Festkörpermodell) sicherte die Information ab, dass in der Messphase I entsprechende Ergebnisse mit den eingesetzten realen Modellen (Labormodell I und Festkörpermodell) erreicht werden.
- Zur mathematischen Weiterverarbeitung der detektierten Signale ist die Einführung eines abstandsabhängigen Gewichtungsfaktors notwendig.

Die Fragestellung (Kapitel 2.2)

„Können aus Simulationsergebnissen Randbedingungen für die Sensorentwicklung extrahiert werden?“

kann vor dem Hintergrund der hier abgebildeten Ergebnisse eindeutig beantwortet werden. Die Sensorentwicklung (Sensorgeneration I und II) erfolgte aufbauend auf den in der Simulation bestimmten Randbedingungen.

Die für diesen Teilbereich aufgestellte Hypothese 2

„H₁: Die Lichtausbreitung in biologischem Gewebe kann nicht simulationsbasiert dargestellt und keine Randbedingungen für die Modell- und Sensorentwicklung abgeleitet werden.“

wird nicht angenommen und die Hypothese 1

„H₀: Die Lichtausbreitung in biologischem Gewebe kann simulationsbasiert dargestellt und Randbedingungen für die Modell- und Sensorentwicklung abgeleitet werden.“

beibehalten.

5.2 Modellaufbau

Beurteilung Stabilität und Reproduzierbarkeit der Labormodelle I und II.

- **Ziel 1:**
Beurteilung der optischen Eigenschaften der Phantomlösungen I und II sowie der Perfusionslösung I im Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbau (D-UBK-Aufbau) [EZ5, EZ4, Ek3 & EK4] (Kapitel 5.2.1)
- **Ziel 2:**
Evaluierung des Abstands der Hautoberfläche zum Zielgefäß (Layer 1+2) auf der Basis bildgebender Systeme am Menschen (Kapitel 5.2.2)
- **Ziel 3:**
Bewertung der Stabilität und Reproduzierbarkeit des Labormodells II und der physiologischen Perfusionslösung II [EZ2, EZ3, EZ4, EK1 & EK2] (Kapitel 5.2.3)

5.2.1 Beurteilung der optischen Eigenschaften der Phantomlösungen I, II und der Perfusionslösung I anhand des Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbaus

Die Ergebnisse zur Beurteilung der optischen Eigenschaften (μ_a , μ_s' und g) resultieren aus 23 Versuchstagen (N = 23; Messphase I: 8; Messphase II: 15). Für die Analyse der

- Phantomlösung I (Layer1+2) – Kopfschwarte und Schädelknochen sowie der
- Phantomlösung II (Layer 4) – Gehirn

kamen die Wellenlängen 770 nm, 808 nm, 850 nm zum Einsatz (Tabelle 5-2 bis Tabelle 5-4). Die Phantomlösungen I und II, zur Nachbildung des Gewebes, bildeten das Grundgerüst der Labormodelle I und II.

In der Messphase I kam die Perfusionslösung I (Layer 3; Intralipid-Tinte-Gemisch) ausschließlich auf der Basis der Wellenlängen 808 nm und 770 nm zur Anwendung. Der Einsatz der Perfusionslösung I gewährleistete eine einfache, sichere Applikation und ein geringeres Risiko im Gegensatz zur Arbeit mit der Perfusionslösung II (Blutäquivalent auf der Basis von Erythrozyten).

Der in der Messphase II realisierte Ansatz basierte auf der Perfusionslösung II und bildete die physiologischen Anforderungen im Zielgefäß inkl. der Möglichkeit, Oxygenierungsänderungen zu erzeugen, ab. Die Wellenlänge 850 nm wurde sensorseitig zusätzlich integriert, um die Änderungen der Absorptionseigenschaften erfassen zu können (808 nm isosbestischer Punkt von Hämoglobin; 770 nm und 850 nm zur Erfassung von HHb und HbO₂)

Tabelle 5-2: Optische Eigenschaften (μ_a , μ_s' und g) der Phantomlösungen I, II und der Perfusionslösung I abgebildet für 770 nm. Darstellung über Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s). N = Anzahl der Versuchstage.

Parameter	Layer 1+2		Layer 4		Layer 3*	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
N = 23						
μ_a [mm ⁻¹]	0.032	0.001	0.020	0.002	0.690	0.080
μ_s' [mm ⁻¹]	0.78	0.020	1.220	0.020	1.210	0.040
g	0.840	0.020	0.820	0.030	0.780	0.030

*Gefäß mit Perfusionslösung I – abgebildet nur für Messphase I (N = 8)

Tabelle 5-3: Optische Eigenschaften (μ_a , μ_s' und g) der Phantomlösungen I, II und der Perfusionslösung I abgebildet für 808 nm. Darstellung über Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s). N = Anzahl der Versuchstage.

Parameter	Layer 1+2		Layer 4		Layer 3*	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
N = 23						
μ_a [mm ⁻¹]	0.033	0.002	0.030	0.001	0.760	0.040
μ_s' [mm ⁻¹]	0.799	0.040	1.260	0.10	1.120	0.10
g	0.820	0.030	0.790	0.020	0.820	0.050

*Gefäß mit Perfusionslösung I – Abgebildet nur für Messphase I (N = 8)

Tabelle 5-4: Optische Eigenschaften (μ_a , μ_s' und g) der Phantomlösungen I, II abgebildet für 850 nm. Perfusionslösung I (Layer 3) wurde für diese Wellenlänge nicht verwendet. Darstellung über Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s). N = Anzahl der Versuchstage.

Parameter	Layer 1+2		Layer 4	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s
N = 23				
μ_a [mm ⁻¹]	0.031	0.001	0.021	0.003
μ_s' [mm ⁻¹]	0.77	0.030	1.180	0.020
g	0.820	0.010	0.740	0.040

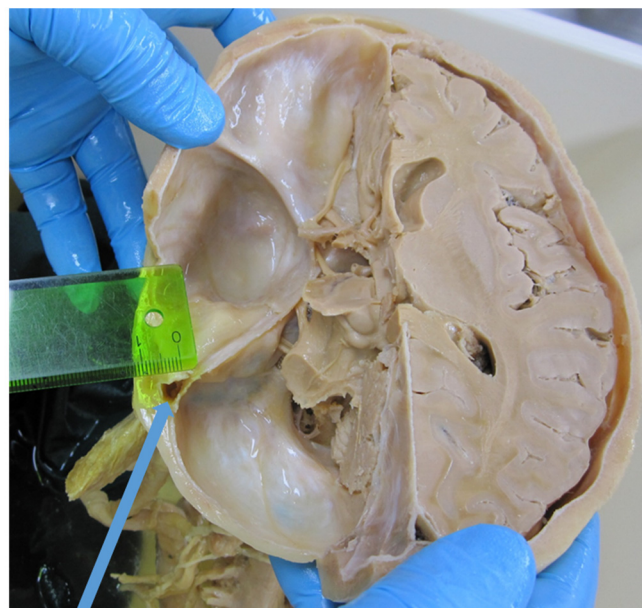
Die Reproduzierbarkeit und Stabilität des Labormodells I basierte auf diesen geringen Variationsbereichen der Phantomlösungen I und II sowie der Perfusionslösung I.

5.2.2 Abstand der Hautoberfläche zum Zielgefäß (Sinus sigmoideus)

Die Evaluierung des Abstands des Zielgefäßes zur Hautoberfläche (Layer 1+2) basierte auf zehn am Menschen aufgenommenen hochauflösenden Computertomographie-Datensätzen (Kapitel 4.2.3). Der Abstand variierte zwischen 10.6 ± 1.85 mm (Tabelle 5-5). Es bestand die Gelegenheit, die Ergebnisse an einem anatomischen Kopfpräparat zu überprüfen (der Verfasser dankt an dieser Stelle dem anatomischen Institut der Universität zu Lübeck). Der gemessene Abstand zwischen Zielgefäß zur Hautoberfläche von ~ 12 mm bestätigte die vorherigen Ergebnisse (Abbildung 4-6).

Tabelle 5-5: Abstand der Hautoberfläche zum Zielgefäß (Sinus sigmoideus). Darstellung über Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s).

CT-Datensatz	1	2	3	4	5
Abstand zum Zielgefäß [mm]	9.7	10.2	9.5	11.3	14.3
CT-Datensatz	6	7	8	9	10
Abstand zum Zielgefäß [mm]	12.1	7.5	10.1	12.5	9.1
$\bar{x}_{CT-Datensatz1-10}$	10.6				
s_{CT-Datensatz1-10}	1.85				



Sinus sigmoideus

Abbildung 5-6: Anatomisches Präparat der Zielregion.

5.2.3 Stabilität und Reproduzierbarkeit des Labormodells II

Bewertung des Labormodells II bezogen auf die folgenden Zielsetzungen.

- **Ziel 1:**
Konstanz der Umgebungsbedingungen innerhalb der Blackbox
- **Ziel 2:**
Konstanz der physiologischen Parameter der Perfusionslösung II

Sowohl die Umgebungsbedingungen innerhalb der Blackbox, die kontinuierlich mithilfe des eingebrachten Umgebungsbedingungssensors erfasst wurden (Abbildung 4-11), als auch die Analyseparameter der Perfusionslösung II (tHb [g·dl⁻¹], pH, pCO₂ [mmol·l⁻¹], Glu [mg·dl⁻¹] und die Temperatur [°C]) konnten über die gesamte Messphase II bei geringer Variation konstant gehalten werden (Tabelle 5-6).

Die Extraktion der Proben des Perfusats erfolgte über Sampleports, im Anschluss an die Spektrophotometrie-Einheit.

Tabelle 5-6: Praktische Evaluierung der Modellstabilität (Labormodell II und Perfusionslösung II). Jeweils Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s).

Bereich	Parameter*	P ₂ V ₁ _M ₁₋₉₀		P ₂ V ₂ _M ₁₋₃₀	
		\bar{x}	s	\bar{x}	s
Physiologie - Perfusionslösung II	tHb [g·dl ⁻¹]	11.9	0.3	12.0	0.3
	pH	7.38	0.02	7.40	0.04
	pCO ₂ [mmol·l ⁻¹]	43	5.6	39	6
	Glu [mg·dl ⁻¹]	98	8	103	9
	Temperatur [°C]	35.2	0.5	35.5	0.6
Umgebung - Blackbox	rel. Luftfeuchtigkeit [%]	19.8	1	21.1	1
	Luftdruck [hPa]	1015	2	1007	3
	Temperatur [°C]	34	0.1	34	0.1

* 510 Datenwerte pro Parameter, 270 aus Validierung I und 240 aus Validierung II

5.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen für die weitere Bearbeitung

Aus den Ergebnissen ließen sich die folgenden Schlussfolgerungen ableiten:

- Die Phantomlösungen I und II (N = 23) sowie die Perfusionslösung I (N = 8) konnten für alle Versuchstage vergleichend mit einer geringen Varianz hergestellt werden.
- Die Auswertung der am Menschen erhobenen CT-Daten und des anatomischen Präparats verifizieren die gewählten Grenzwerte für den Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß.
- Die konstanten Umgebungsbedingungen des Labormodells II und die physiologischen Parameter der Perfusionslösung II ermöglichten die reproduzierbare Anwendung der Sensorgeneration II.

Die in Kapitel 2.2 definierten Fragestellungen

„Lassen sich die optischen, physiologischen und anatomischen Bedingungen im Labormodell abbilden?“

„Lassen sich die Abstände zwischen der Hautoberfläche und dem Zielgefäß (Layer 1+2) auf der Basis bildgebender Systeme am Menschen evaluieren?“

konnten durch den gewählten Ansatz beantwortet werden. Die reproduzierbare Abbildung der Zielregion im Labormodell war möglich und die anatomischen Anforderungen konnten anhand von 10 hochauflösenden CT-Datensätzen verifiziert werden.

Damit wird die für diesen Teilbereich in Kapitel 2.2 aufgestellte Hypothese 4

„H₁: Das entwickelte Labormodell ist für die Nachbildung der optischen, physiologischen und anatomischen Bedingungen nicht geeignet.“

nicht angenommen und die Hypothese 3

„H₀: Das entwickelte Labormodell ist für die Nachbildung der optischen, physiologischen und anatomischen Bedingungen geeignet.“

beibehalten.

5.3 Messphasen

Anwendbarkeit des Verfahrens und Kalibrierung der entwickelten Sensorik.

- **Messphase I [EZ2, EZ5, EZ6, Ek3 & EK4]**

Labormodell I, Sensorgeneration I, Einstrom der Perfusionslösung I unter der Berücksichtigung der Wellenlängen 770 nm und 808 nm.

- **Ziel 1:**
Abschätzung der prinzipiellen Machbarkeit des Verfahrens
- **Ziel 2:**
Gegenüberstellung der Daten bezogen auf das Festkörpermodell und das Labormodell I

- **Messphase II [EZ1, EZ3, EZ4, EK1 & EK2]**

Labormodell II, Sensorgeneration II (Weiterentwicklung basierend auf der Messphase I), Perfusionskreislauf unter Verwendung der Perfusionslösung II (Blutäquivalent auf der Basis von Erythrozytenkonzentrat und Kochsalzlösung; adaptiert an physiologische Parameter). Betrachtung der Wellenlängen 770 nm, 808 nm und 850 nm. Integration von 850 nm zur Detektion der Sauerstoffsättigung (basierend auf den Absorptionseigenschaften von Hämoglobin; vgl. Kapitel 3)

- **Ziel:**
Validierung der Sensorgeneration II zwei Phasen³
 - **Validierung I (P₂V₁)** – Detektion dynamischer Oxygenierungsänderungen (99 % auf 55 % und vice versa)
 - **Validierung II (P₂V₂)** – Kalibrierung, Evaluierung des kalibrierten Sensors, Plateaubildung (99 % - 75 % - 50 % - 25 %, jedes Plateau für 5 Minuten konstant), Gegenüberstellung der Referenzsättigung (diskontinuierlich) und der mit dem Sensor gemessenen Sauerstoffsättigung

³ P_x = Messphase (mit dem Zusatz V₁₋₂ für Validierung I und II);
T_x = Versuchstag; M_x = Messung; Kal_x = Kalibrierungsmessung

5.3.1 Generation 1 – Messphase I

Der erste Bereich der Messphase I (Kapitel 5.3.1.1) umfasste $n = 60$ Messungen. Diese beinhalteten die Detektion des Einstroms der Perfusionslösung I für die Wellenlängen 770 nm und 808 nm unter der Variation des Abstands zwischen dem Sensor und dem Zielgefäß (Layer 1+2: gewählter Abstand 8 mm, 13 mm, 20 mm).

Die Absicherung der Modellstabilität und -qualität wurde im zweiten Bereich der Messphase I (Kapitel 5.3.1.2) durch die Gegenüberstellung des Festkörpermodells und des Labormodells I realisiert.

Dieser Bereich der Messphase I umfasste $n = 20$ zusätzliche Messungen bei einem Abstand von 13 mm zwischen Sensor und Zielgefäß.

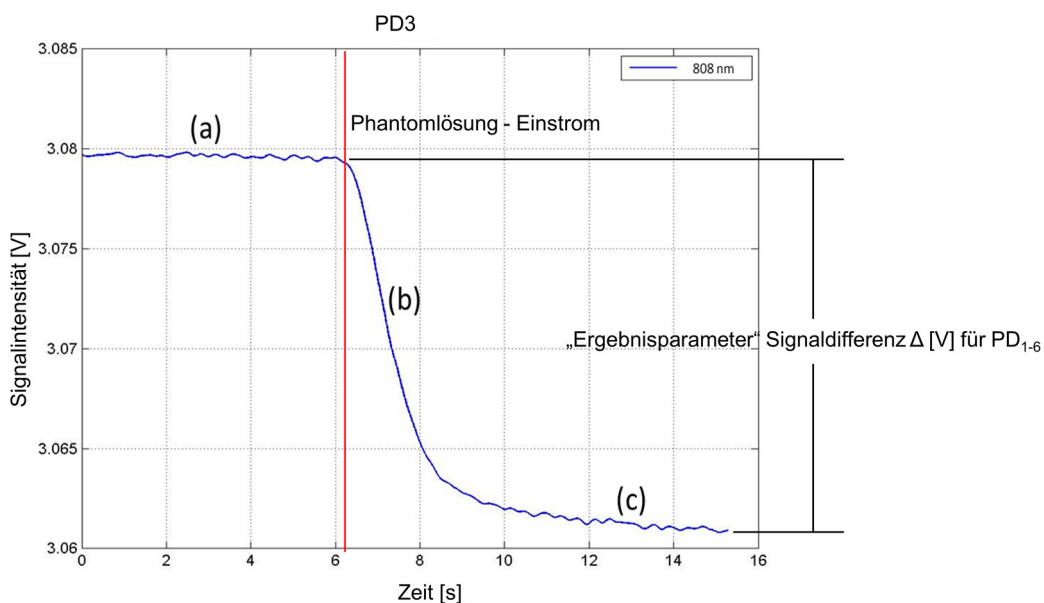


Abbildung 5-7: Messphase I - Signalverlauf über die Zeit.

Einstrom der Perfusionslösung I im Labormodell I, Detektion mit der Sensorgeneration I. Hier abgebildet das Messsignal der Photodiode 3 in einem Abstand von 18 mm zur Lichtquelle. Verwendete Wellenlänge 808 nm. Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2) = 8 mm. (a) Messzelle gefüllt mit destilliertem Wasser, (b) Einstrom der Perfusionslösung I (Layer 3), (c) Messzelle mit Perfusionslösung I gefüllt.

Die Signaldifferenz Δ [V] (Abbildung 5-7), extrahiert aus den Photodioden 1-6 (PD₁₋₆) in 6 mm, 12 mm, 18 mm, 24 mm, 30 mm, 36 mm Abstand zur Lichtquelle,

bildete die Basis für die weitere Betrachtung der Ergebnisse. Die Auswertung hatte die Identifizierung der Photodiodenabstände zum Ziel, die eine ideale Detektion der Signaländerungen im Zielgefäß erreichen. Der Einstrom der Phantomlösung I (abgebildet als Signaldifferenz Δ [V]) konnte für alle untersuchten Abstände zwischen Sensor und Zielgefäß (8 mm, 13 mm und 20 mm) sicher identifiziert werden.

5.3.1.1 Abschätzung der prinzipiellen Machbarkeit des Verfahrens

Für die Schichtdicke von 8 mm (Layer 1+2: Kopfschwarte und Schädelknochen, Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß) wurden die maximalen Signaldifferenzen für Photodiode PD₃ (18 mm Abstand zur Lichtquelle) und Photodiode PD₄ (24 mm Abstand) detektiert (Abbildung 5-8).

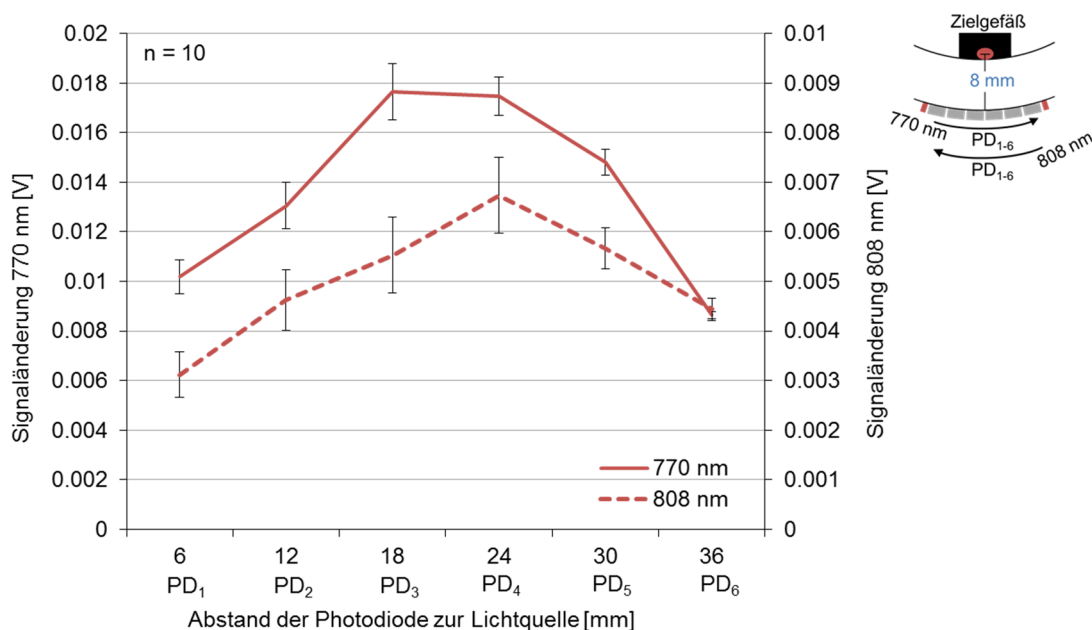


Abbildung 5-8: Signaldifferenz Δ [V] durch den Einstrom der Perfusionslösung I in das Labormodell I ($P_1T_{1-2}M_{1-10}$), 8 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2). $n = 10$ Messungen pro Wellenlänge.

Die Änderung der Schichtdicke (Layer 1+2: Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß) auf 13 mm führte zu einer wesentlichen Signaländerung (Signaldifferenz Δ [V]) der Photodiode PD₄ (24 mm Abstand). Auffällig ist die umgekehrte Reihenfolge der Photodioden PD₁ (6 mm) und PD₂ (12 mm) in Abbildung 5-9. Das Ergebnis kann an dieser Stelle nicht sicher interpretiert werden.

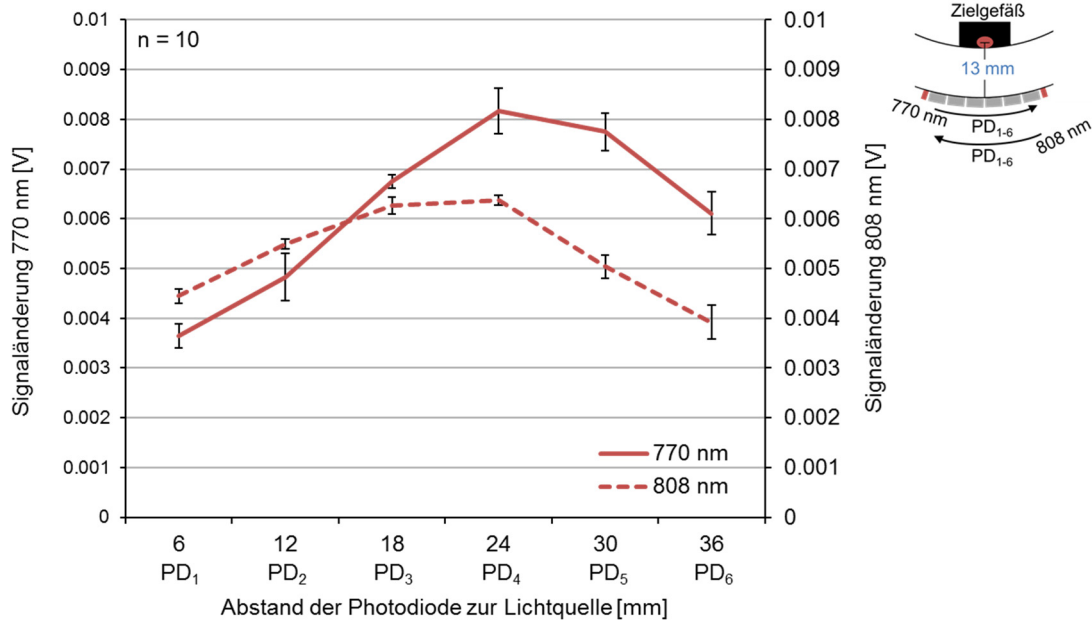


Abbildung 5-9: Signaldifferenz Δ [V] durch den Einstrom der Perfusionslösung I in das Labormodell I ($P_1T_{3+4}M_{1-10}$), 13 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2). n = 10 Messungen pro Wellenlänge.

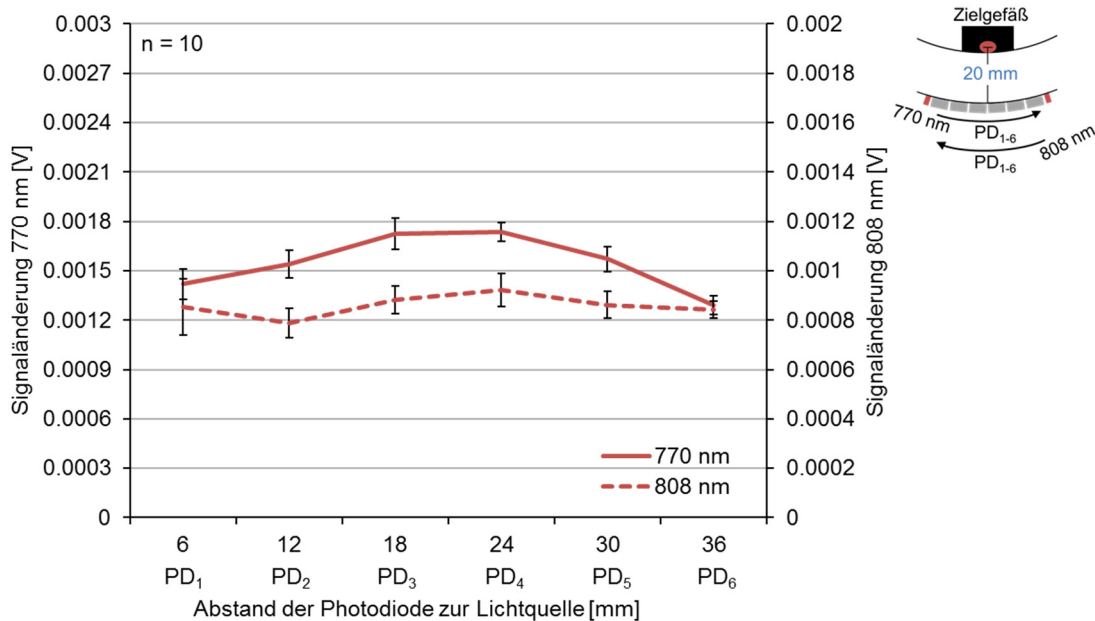


Abbildung 5-10: Signaldifferenz Δ [V] durch den Einstrom der Perfusionslösung I in das Labormodell I ($P_1T_{5+6}M_{1-10}$), 20 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2). n = 10 Messungen pro Wellenlänge.

Für 770 nm und 808 nm konnten die Signaländerungen (Änderung der optischen Eigenschaften im Zielgefäß durch den Einstrom der Perfusionslösung I für den gesamten untersuchten Bereich der Schichtdicke von Layer 1+2 (8 mm, 13 mm,

20 mm) sicher detektiert werden. Bezogen auf den Abstand von 20 mm war die Signalqualität deutlich eingeschränkt. Während der Einstrom der Phantomlösung I für die Photodioden PD₁₋₆ detektiert werden konnte, war die räumliche Auflösung unzureichend, d. h. die Signaldifferenzen Δ [V] der einzelnen Photodioden lagen in derselben Größenordnung.

Vor der Spezifizierung der Sensorgeneration II wurden die bisherigen Ergebnisse in der Gegenüberstellung des Festkörpermodells und des Labormodells I für die Wellenlängen 770 nm und 808 nm validiert.

5.3.1.2 Gegenüberstellung des Festkörpermodells und des Labormodells I

Der gewählte Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2: Kopfschwarte und Schädelknochen) von 13 mm ergab sich aus den Abmessungen des Festkörpermodells [49]. Diese konnten aufgrund der vorgegeben Modellstruktur nicht variiert werden.

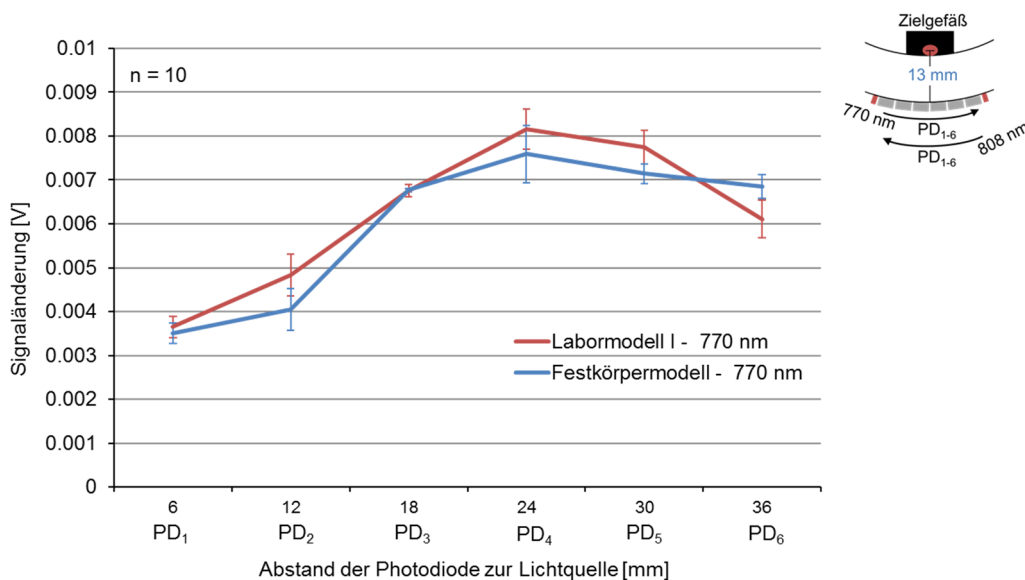


Abbildung 5-11: Gegenüberstellung Festkörperphantom und Labormodell I. Signaldifferenz Δ [V] durch den Einstrom der Perfusionslösung I (P₁T₃₊₇M₁₋₁₀). 13 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2). Verwendete Wellenlänge 770 nm. n = 10 Messungen pro Wellenlänge.

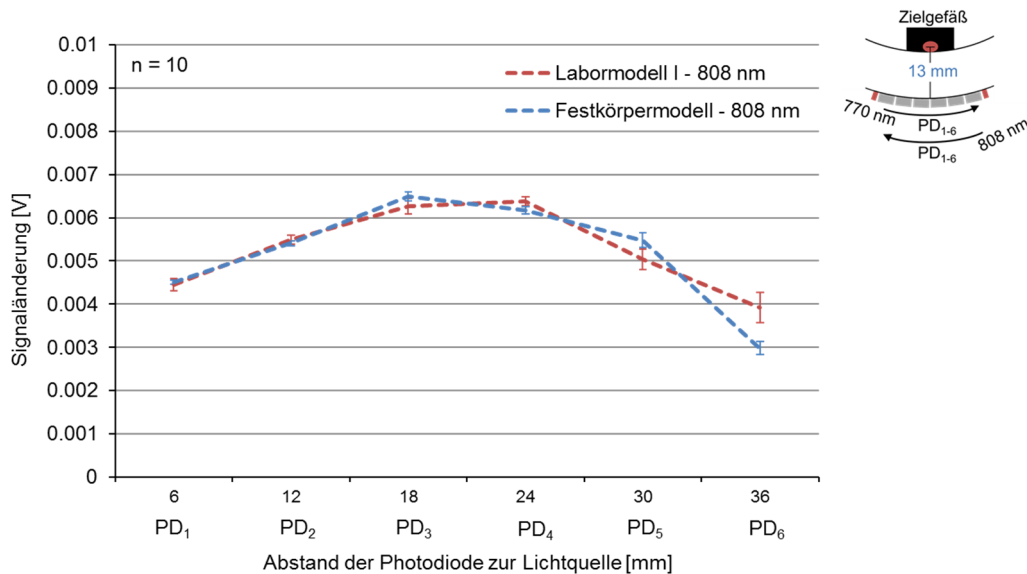


Abbildung 5-12: Gegenüberstellung Festkörperphantom und Labormodell I.

Signaldifferenz Δ [V] durch den Einstrom der Perfusionslösung I ($P_1T_{4+8}M_{1-10}$). 13 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2). Verwendete Wellenlänge 808 nm. $n = 10$ Messungen pro Wellenlänge.

Abbildung 5-11 und Abbildung 5-12 demonstrieren eindeutig die Vergleichbarkeit beider Ansätze (Festkörpermodell und Labormodell I) für die Wellenlängen 770 nm und 808 nm. Die Gegenüberstellung der Messungen war nahezu identisch.

Die Bewertung der Vergleichbarkeit des Festkörpermodells mit dem Labormodell I basierte zudem auf den Ergebnissen der berechneten t-Tests (Tabelle 5-7). Lediglich für PD₆ bei 770 nm, PD₁ und PD₆ bei 808 nm erfolgte die Annahme der Alternativhypothese (Ungleichheit der Mittelwerte beider Modelle).

Tabelle 5-7: Signifikanzanalyse des Modellvergleichs.

Ergebnisse t-Test, 770 nm, Modellvergleich*					
PD ₁	PD ₂	PD ₃	PD ₄	PD ₅	PD ₆
0.16	0.01	0.23	0.08	0.09	0.002
Ergebnisse t-Test, 808 nm, Modellvergleich*					
PD ₁	PD ₂	PD ₃	PD ₄	PD ₅	PD ₆
0.50	0.31	0.1	0.08	0.053	1E-14

*Signifikanter Unterschied für Werte < 0.05 .

5.3.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Messphase I und Schlussfolgerungen für die weitere Bearbeitung

Aus den resultierenden Ergebnissen ließen sich die folgenden Aussagen für die weitere Bearbeitung ableiten:

- Das Labormodell I eignet sich für die Abbildung der Zielregion.
- Aufgrund der Vergleichbarkeit des Festkörpermodells und des Labormodells I wurde letzteres für die weitere Bearbeitung der Themenstellung verwendet.
- Die Sensorgeneration I ermöglichte die sichere Detektion der Änderungen der optischen Eigenschaften im Zielgefäß.
- Die Photodiodenabstände PD_{1-6} von 6-36 mm scheinen geeignet zur Detektion der Signaländerungen im Zielgefäß.

5.3.2 Generation 2 – Messphase II

Evaluierung der Sensorgeneration II im Labormodell II unter der Anwendung der Perfusionslösung II in den Phasen Validierung I und Validierung II.

- **Validierung I:**
Dynamischer/regelmäßiger Wechsel zwischen den venösen Sauerstoffsättigungen 99 % und 55 %
- **Validierung II:**
Bildung von Sättigungsplateaus (99 % - 75 % - 50 % - 25 %, jeweils konstant für 5 Minuten) mit anschließender Sensorkalibrierung; Gegenüberstellung der Sauerstoffsättigungen gemessen mit dem kalibrierten Sensor und dem Referenzsystem.

5.3.2.1 Validierung I

Die kontinuierlich aufgezeichneten Daten der Spektrophotometrie-Einheit dienten als online Referenz zur Gegenüberstellung der Rohsignale der Sensorgeneration II (Abbildung 5-13 und Abbildung 5-14).

Die Oxygenierungsänderungen im Zielgefäß konnten zeitlich korreliert in den Rohsignalen abgebildet werden.

Die detektierten Signaländerungen (770 nm, 808 nm und 850 nm) waren in Übereinstimmung mit den Absorptionseigenschaften für oxygeniertes und deoxygeniertes Blut (Kapitel 3.2.2).

Für 770 nm ist der Absorptionskoeffizient für HHb (deoxygeniertes Hämoglobin) dominierend, sodass die Signalintensität am Detektor, aufgrund geringerer Absorption, für Oxygenierungsprozesse stieg. Für 850 nm ist dieser Effekt genau umgekehrt.

Zusätzlich zur photometrischen online Referenz wurde eine diskontinuierliche Referenz (Probenentnahme der Perfusionslösung II und Analyse mittels IL-682 und GEM3000) aufgebaut.

Der kurzfristige Einbruch im Signal der Spektrophotometrie-Einheit beruht auf der Probenentnahme und den damit verbundenen Volumen- und Flussänderungen im Perfusionsmodell.

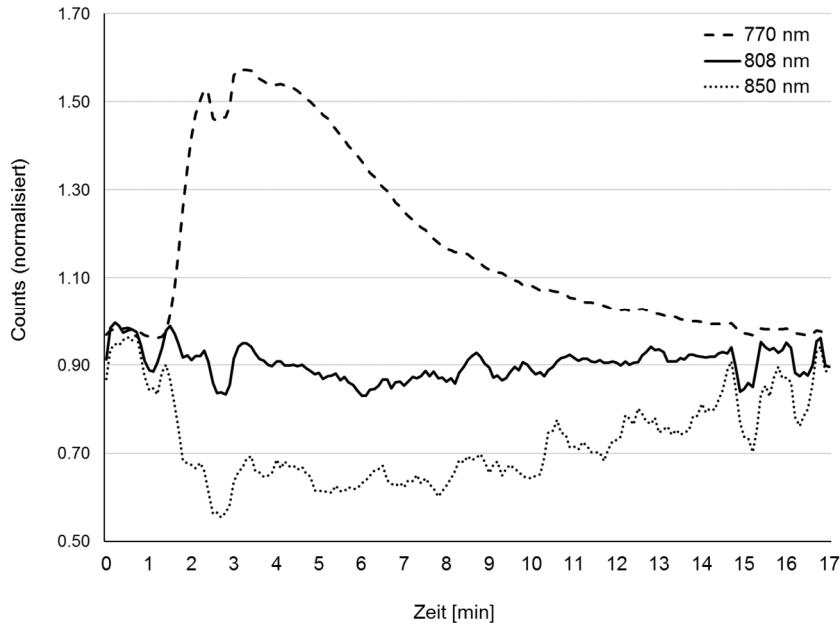


Abbildung 5-13: Daten der online Referenz (Spektrophotometrie-Einheit) beispielhaft für den Messzyklus (PL₁₋₃, P₂V₁T₁M₅). Extrahierte Wellenlängen 770 nm (gestrichelte Linie), 808 nm (durchgezogene Linie) und 850 nm (gepunktete Linie). Signaleinbruch durch Probenentnahme der diskontinuierlichen Referenz.

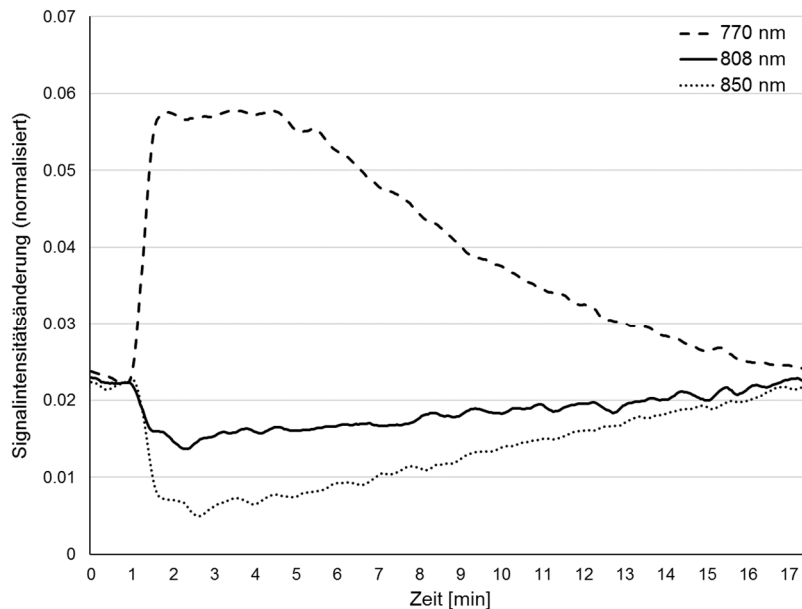


Abbildung 5-14: Sensorsignale (Sensorgeneration II) beispielhaft für den Messzyklus (PL₁₋₃, P₂V₁T₁M₅) und Photodiode PD₃ (18 mm Abstand zur Lichtquelle). Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer1+2) 10 mm. 770 nm (gestrichelte Linie), 808 nm (durchgezogene Linie) und 850 nm (gepunktete Linie).

Die Reproduzierbarkeit der Signale und damit der Ergebnisse wird in Abbildung 5-15 dargestellt. Die Sauerstoffsättigung konnte für die $n = 10$ Messungen eines Versuchstags reproduzierbar für den kontinuierlichen Wechsel zwischen 99 % und 55 % detektiert werden.

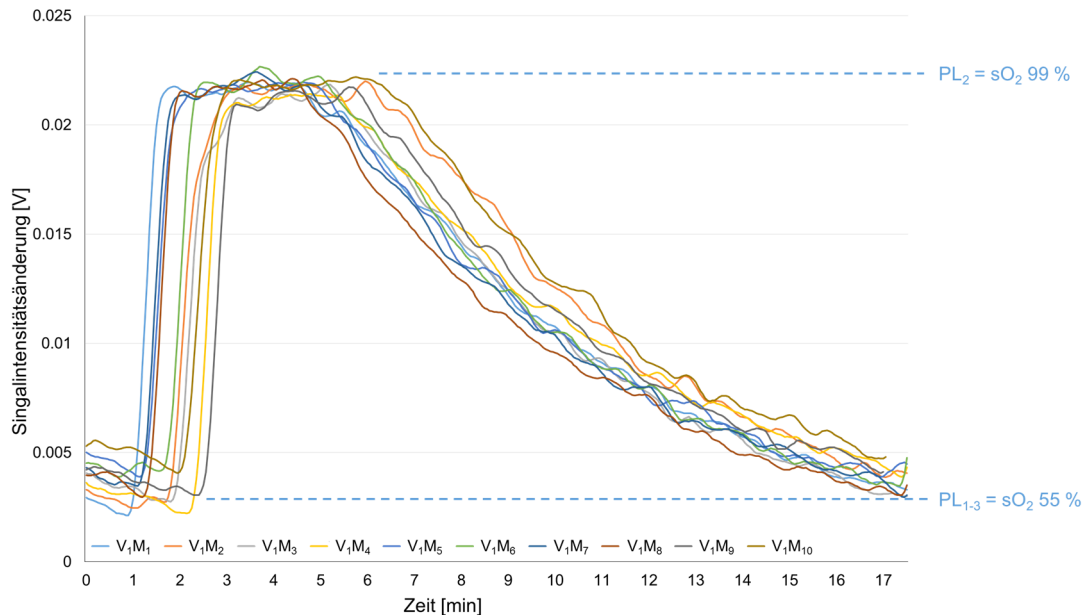


Abbildung 5-15: Sensorsignale für 770 nm der Messungen $P_2V_1T_1M_{1-10}$. Berechnet nach Gleichung 4.1.

Die Phase Validierung I umfasste $n = 90$ Messungen ($P_2V_1T_{1-3}M_{1-90}$). Diese beinhalteten die Anwendung der Wellenlängen 770 nm, 808 nm und 850 nm bei einer Variation des Abstands zwischen Sensor und Zielgefäß. Basierend auf der unzureichenden örtlichen Auflösung für einen Abstand von 20 mm in der Messphase I wurden die Abstände für die Messphase II angepasst (Layer 1+2: 10 mm, 15 mm, 18 mm).

Innerhalb der Phase Validierung I konnten die angestrebten Plateaus (PL_{1-3}) für alle Messungen sicher identifiziert werden. Die im Signal abgebildete Differenz PD_x (V) (berechnet anhand von Gleichung 4.1) kann eindeutig für die Abbildung der Sättigungsplateaus herangezogen werden.

Die für Tag 1 exemplarisch dargestellten Messungen (Abbildung 5-15) konnten für alle 9 Versuchstage äquivalent erfasst werden. Tabelle 5-8 ordnet den berechneten Signaländerungen PD_x (V) die Daten der diskontinuierlichen Referenz (Sauerstoffsättigung und Sauerstoffpartialdruck) zu.

Tabelle 5-8: Gesamtergebnisdarstellung der Validierungsmessungen P₂V₁M₁₋₉₀.
P = Messphase, V = Validierung, T = Tag, M = Messung. Darstellung
über Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s).

Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß	10 mm		15 mm		18 mm		Quelle
	P ₂ V ₁ T ₁₋₃ M ₁₋₃₀		P ₂ V ₁ T ₄₋₆ M ₁₋₃₀		P ₂ V ₁ T ₇₋₉ M ₁₋₃₀		
Parameter [‡]	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	
PD ₁ * (V)	0.0053	0.0004	0.0017	0.0003	0.0006	0.0001	Sensor
PD ₂ * (V)	0.0142	0.0005	0.0051	0.0004	0.0016	0.0001	Sensor
PD ₃ * (V)	0.0131	0.0009	0.0047	0.0009	0.0015	0.0004	Sensor
PL ₁ RefsO ₂ [%]	55	3	55	2	58	2	BGA
PL ₂ RefsO ₂ [%]	99.9	0.2	99.5	0.4	99	0.6	BGA
PL ₃ RefsO ₂ [%]	55	3	56	2	58	3	BGA
PL ₁ pO ₂ [mmHg]	13	1.1	11	1.2	11	1.2	BGA
PL ₂ pO ₂ [mmHg]	126	13.2	116	14.4	104	13.3	BGA
PL ₃ pO ₂ [mmHg]	13	1.2	10	1.4	11	1.1	BGA

* Berechnet nach Gleichung 4.1

‡ 90 Datenwerte pro Parameter. 30 pro Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß.

Im hier gewählten Messaufbau wiesen die Photodioden PD₂ und PD₃ in den Abständen 12 mm und 18 mm die intensivsten Signaländerungen auf. Die Signalqualität der Photodioden PD₄₋₆ war zu gering für die Detektion der Oxygenierungsänderungen.

PD₁ detektierte in Übereinstimmung mit den Simulationen mit der Monte-Carlo-Methode nur die oberflächlichen Änderungen und zeigte die geringste Signaländerung PD_x (V) berechnet nach Gleichung 4.1.

In der vergleichenden Betrachtung der Ergebnisse der Messphasen I und II zeigte sich, dass die erzielten Signaländerungen in der Messphase II deutlich geringer waren. Die maximale Änderung PD_x (V) wurde in der Messphase II mit der Photodiode PD₂ und in der Messphase I mit den Photodioden PD₃ und PD₄

detektiert. Dies ist durch das geringere Delta der optischen Eigenschaften im Bereich des Zielgefäßes in der Messphase II (erzeugt durch Oxygenierungsänderungen) begründet. Die in Messphase I erzeugte Änderung basierte auf dem Einstrom der Perfusionslösung I in die mit destilliertem Wasser gefüllte Messzelle und bildete ein deutlich intensiveres Delta in den optischen Eigenschaften sowie im Signal ab. Es konnten die Photodioden in einem größeren Abstand zur Lichtquelle (PD₄₋₆) in die Auswertung einbezogen werden.

5.3.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Phase Validierung I und Schlussfolgerungen für die weitere Bearbeitung

Aus den Ergebnissen der Phase Validierung I ließen sich die folgenden grundlegenden Aspekte für die nachfolgende Phase Validierung II ableiten:

- Die Messung von definierten Oxygenierungszuständen im Labormodell II ist mit der Sensorgeneration II möglich.
- Die Ausprägung der detektierten Signaländerungen steht in direktem Zusammenhang mit dem Abstand zwischen der Lichtquelle und dem Detektor.
- Die Messergebnisse der Phase Validierung I zeigen verglichen mit der Simulation unter der Verwendung der Monte-Carlo-Methode plausible Ergebnisse.
- Entwicklung des Algorithmus (Gleichung 4.1) zur Isolation der Signale aus dem Zielvolumen:
 - Die Berechnung umfasste bisher nur die Abbildung der Unterschiede zwischen den Plateaus (PL₁₋₃)
 - Implementierung einer Differenzbildung zur Trennung der Signale unterschiedlicher Eindringtiefen
 - Implementierung eines Gewichtungsfaktors zur Anpassung der detektierten Signalintensitäten bezogen auf den Abstand zur Lichtquelle
- Zur Erfassung des diagnostisch relevanten Sättigungsbereichs von 99 % - 20 % ist die Implementierung weiterer Plateaus erforderlich.
- Für die direkte Detektion der Sauerstoffsättigung ist eine Kalibrierung notwendig.

Die Beantwortung der in Kapitel 2.2 definierten Fragestellungen für die Messphase II erfolgt in Kapitel 5.3.2.4.

5.3.2.3 Validierung II

Ziel der Plateaubildung (PL₁₋₄) war die Abbildung eines Gleichgewichts im gesamten Perfusionsmodell, sodass an der Entnahmestelle der Proben für die Referenzmessung und am Applikationsort des Sensors identische Bedingungen vorlagen. Nur während dieses konstanten Zustands war der Vergleich der diskontinuierlichen Referenzwerte (RefsO₂) und der Messwerte der Sensorik zulässig.

Die Einstellung der Plateaus PL₁₋₄ (jeweils konstant für 5 Minuten, Abbildung 5-16) konnte für alle 30 Messungen in identischer Form realisiert werden (Tabelle 5-9).

In die Auswertung wurden folgende Datensätze einbezogen:

1. die diskontinuierlichen Referenzmessungen CO-Oxymetrie (IL-682, Mittelwert aus zwei strukturell identischen Systemen), am Anfang und am Ende jedes Plateaus (PL₁₋₄),
2. die kontinuierlichen Sensordaten, jeweils zeitlich korreliert mit den Referenzmessungen.

Die Auswertung jeder Messung (Kal₁₋₅; M₆₋₃₀) beinhaltet die Wertepaare für die Plateaus PL₁₋₄ in gleichförmiger Anzahl.

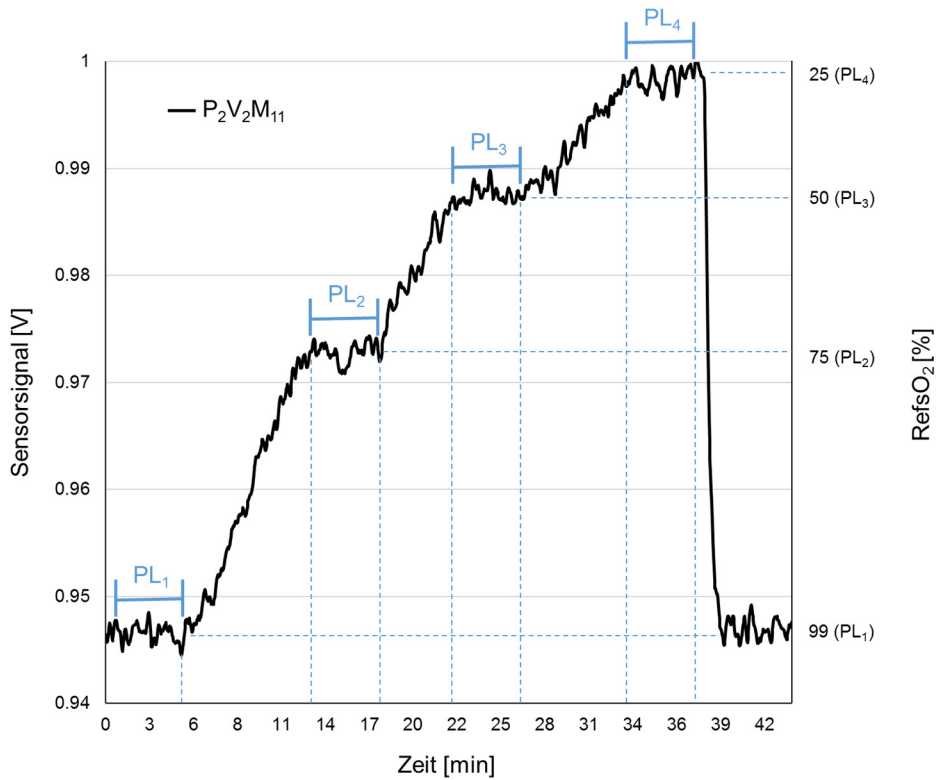


Abbildung 5-16: Sensorsignal Validierung II ($P_2V_2M_{11}$) berechnet anhand von Gleichung 4.2.

Tabelle 5-9: Gegenüberstellung der Sauerstoffsättigungen der Referenzmessungen RefsO₂ und der nach Gleichung 4.2 berechneten Sensorsignale (Sensorgeneration II). Messungen Kal₁₋₅, P₂V₂M₆₋₃₀. Darstellung über Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s).

Datenquelle	Plateau	Sauerstoffsättigung [RefsO ₂]*	
		\bar{x}	s
Referenz – IL682	PL ₁	99.91	0.20
	PL ₂	76.65	3.21
	PL ₃	50.44	5.29
	PL ₄	27.11	5.42
	Plateau	Sensorsignal [V]*	
		\bar{x}	s
Sensorgeneration II	PL ₁	0.9412	0.0121
	PL ₂	0.96810	0.0043
	PL ₃	0.98475	0.0032
	PL ₄	0.99435	0.0035

* 240 Datenwerte pro Plateau. Kalibrierungsmessungen n = 40, Messungen mit kalibrierter Sensorik n = 200

Die Kalibrierungsphase (Kal₁₋₅, Abbildung 5-17) umfasste insgesamt 5 Messungen. Daraus ergaben sich 40 zur Kalibrierung nutzbare Wertepaare.

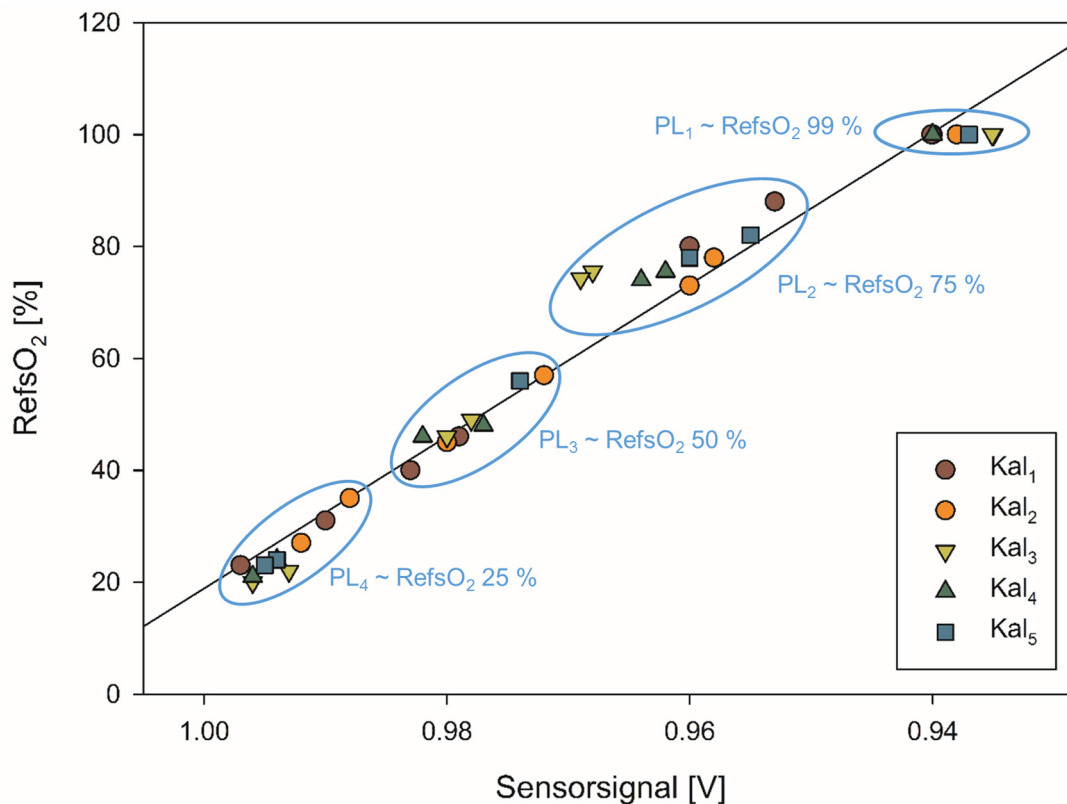


Abbildung 5-17: Kalibrierungsmessungen (Kal₁₋₅). Gegenüberstellung RefsO₂ [%] und Sensorsignal [V] inklusive der berechneten Regressionsgerade. Basierend auf n = 40 Datenwerten (n = 5 Messungen, 4 Plateaus pro Messung, 2 Messwerte pro Plateau).

Die Berechnung der Regressionsfunktion zwischen Sensor- (x-Achse) und Referenzsignal (BGA, y-Achse) basierte auf diesen 40 Wertepaaren der Kalibrierungsmessungen (Kal₁₋₅) unter Verwendung der Methode der kleinsten Quadrate.

$$y = -1367.8 x + 1387.2 \quad (5.1)$$

Die Regressionsgerade (Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0.9699$) wurde zur Kalibrierung in die Softwareberechnung der Sensorgeneration II integriert und die kontinuierlich berechnete Sauerstoffsättigung (SsO₂) für die Messungen P₂V₂M₆₋₃₀ den Referenzwerten (diskontinuierlich, CO-Oxymetrie) gegenübergestellt (Abbildung 5-18).

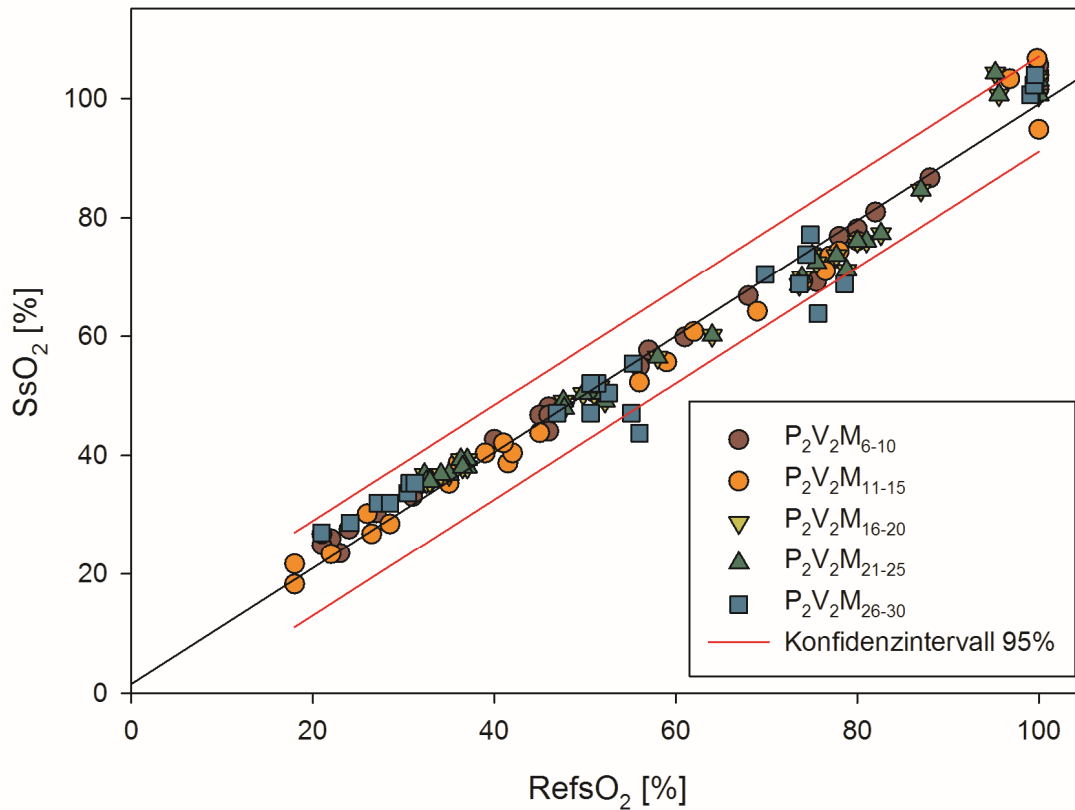


Abbildung 5-18: Gegenüberstellung Sensor sO₂ (SsO₂) und Referenz sO₂ (RefsO₂).
Basierend auf n = 200 Datenwerten (n = 25 Messungen, 4 Plateaus pro Messung, 2 Messwerte pro Plateau).

Die Abweichung der einzelnen Wertepaare von der Regressionsgeraden bezogen auf das Konfidenzintervall (CI 95 %) bildete für die Phase Validierung II den entscheidenden Parameter. Nahezu alle detektierten Sauerstoffsättigungen SsO₂ lagen im dargestellten Konfidenzintervall.

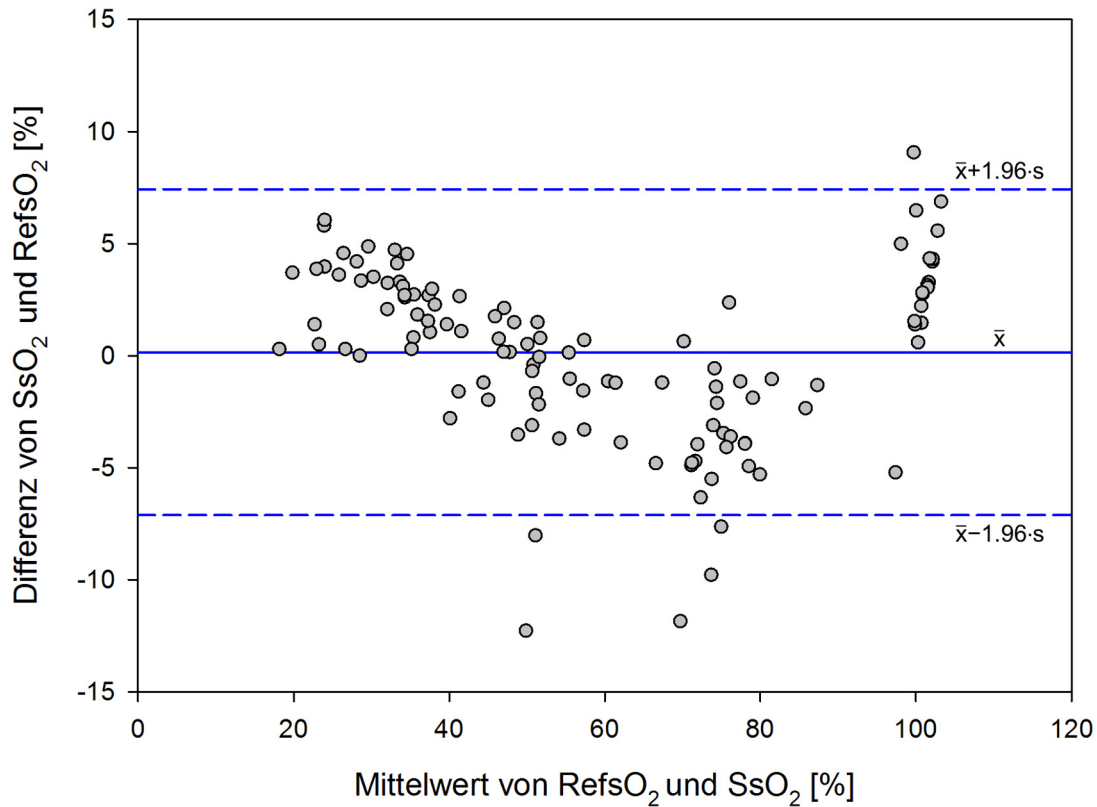


Abbildung 5-19: Bland-Altman-Diagramm RefsO₂ und SsO₂. Basierend auf n = 200 Datenwerten (n = 25 Messungen, 4 Plateaus pro Messung, 2 Messwerte pro Plateau).

Das Bland-Altman-Diagramm (Abbildung 5-19) erlaubt die anwendungsbezogene Einordnung der Messwerte über den gesamten Detektionsbereich der Sauerstoffsättigung. In wieweit systematische Fehler (Shifts) eine Rolle spielen, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher abzubilden. Die mittlere absolute Abweichung lag bei ~ 3 %.

Tabelle 5-10: Statistische Auswertparameter der Phase Validierung II.

RefsO₂ vs. SsO₂*

Mittlere absolute Abweichung [%]	2.979
Bias	0.0563
95 % Konfidenzintervall Bias	-0.4574 - 0.57
Slope (Steigung der Regressionsgrade)	0.971

* Basierend auf n = 200 Datenwerten (n = 25 Messungen, 4 Plateaus pro Messung, 2 Messwerte pro Plateau)

5.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Phase Validierung II und Schlussfolgerungen für die weitere Bearbeitung

Aus den resultierenden Ergebnissen ließen sich die folgenden grundlegenden Aspekte für die Diskussion ableiten:

- Oxygenierungsplateaus im Sättigungsbereich von 99 % - 20 % RefsO₂ konnten reproduzierbar abgebildet werden.
- Die Kalibrierung der Sensorgeneration II - NiSvO₂ 1.0 war für die Detektion der Sauerstoffsättigung im Zielgefäß im Bereich von 99 % - 20 % erfolgreich.
- Mit dem Ansatz ist es erstmalig gelungen, die Sauerstoffsättigung in einem Zielgefäß im Bereich 99 % - 20 % reproduzierbar mit einer Messgenauigkeit von ± 3 % zu messen.
- Der Einfluss möglicher systematischer Fehler (Shifts) ist weiterführend zu untersuchen und kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher abgebildet werden.

Die dargestellten Ergebnisse der Messphase II dienten der Beantwortung der zentralen Fragestellungen und Hypothesen der vorliegenden Arbeit (Kapitel 2.2):

1. „Können Änderungen der optischen Eigenschaften im Zielgefäß detektiert werden?“
2. „Kann die Variation der Sauerstoffsättigung in einem venösen Zielgefäß reproduzierbar detektiert werden?“
3. „Können mit dem entwickelten Verfahren venöse Sättigungen im Bereich von 99 % - 20 % detektiert werden?“

Die Detektion von Änderungen der optischen Eigenschaften innerhalb des Zielgefäßes konnte durch die durchgeführte Messphase I (Kapitel 5.3.2.1) gezeigt werden [EZ4, EZ5, Ek3 & EK4]. Der darauf aufbauende Nachweis der Detektionsmöglichkeit von Sauerstoffsättigungsänderungen im Zielgefäß erfolgte durch die dynamische Variation des Parameters zwischen 99 % und 55 % [EZ3, EK1 & EK2] in der Phase Validierung I (Kapitel 5.3.2.3).

Die Bearbeitung der Fragestellung 3 dieses Abschnitts zielte gleichzeitig auf die Überprüfung der Hypothesen 5 und 6 (Kapitel 2.2) ab [EZ1].

Die in Kapitel 5.3.2.3 dargestellten Ergebnisse verdeutlichen den statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen SsO_2 und $RefsO_2$, sodass die Hypothese

„ $H_1: SsO_2 \neq RefsO_2$ (Mit Referenzverfahren (CO-Oxymetrie) bestimmte Sauerstoffsättigung)“

nicht angenommen und die Hypothese

„ $H_0: SsO_2 = RefsO_2$ (Mit Referenzverfahren (CO-Oxymetrie) bestimmte Sauerstoffsättigung)“

beibehalten wird.

5.4 Generation 3 – Sensorgeneration III

Entsprechend der erfolgreich abgeschlossenen Generation 2 war die hardwareseitige Weiterentwicklung der Sensorgeneration II das entscheidende Ziel, um den industriellen, methodischen und klinischen Anforderungen zu entsprechen. Die Leistung der Arbeit wird durch diese „Engineering-Leistung“ komplettiert und ermöglicht die Einbringung der Sensorik in weiterführende Untersuchungen (Tiermodell, Probandenmessungen).

Die industrielle Fertigung der Sensorgeneration III - NiSvO₂ 2.0 gewährleistete einen vollflexiblen Sensoraufbau bei einer gleichzeitig elektrisch und mechanisch sicheren Verbindung der Einzelkomponenten (Abbildung 5-20, a). Der Adapter (Abbildung 5-20, b und c) ermöglichte die Verbindung des Sensors mit der entwickelten Hardwareplatine (Abbildung A - 2, rechts).

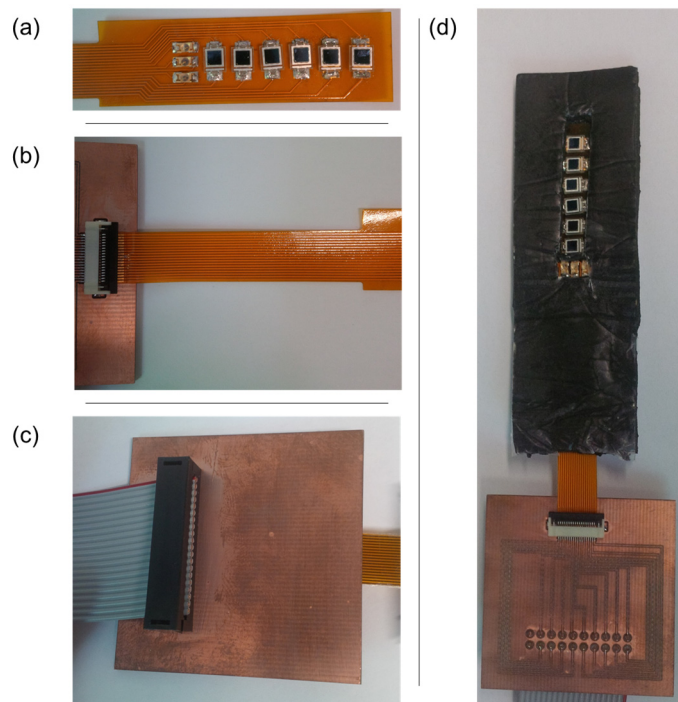


Abbildung 5-20: NiSvO₂ 2.0 inklusive Anschlussadapter.

Die Designauslegung erfolgte vor dem Hintergrund, den Sensor zum einen als Einmalsensor (Rückseite mit selbstklebendem schwarzen Neopren überzogen, Abbildung 5-20, d) einzusetzen und ihn aufgrund seiner flexiblen sowie flachen Struktur zum anderen in wiederverwendbare Sensorgehäuse integrieren zu können.

Entsprechend der methodischen Vorgehensweise (4.3.3) konnte für die Sensorgeneration III (Abbildung 5-21) die Verwendung der bisherigen Hardwareplatine in Kombination mit einer aus Standardbauteilen entwickelten elektrischen Schaltung zur Analog-Digital-Konvertierung zur Weiterverarbeitung der Signale und Versendung per Bluetooth realisiert werden. Des Weiteren diente die Mikroprozessorplatine zur Ansteuerung des LEDs und somit der Festlegung des Messzyklus. Die Platzierung der gesamten Elektronik erfolgte in dem dargestellten Gehäuse inklusive des eingebrachten Akkus zur Versorgung der Komponenten.

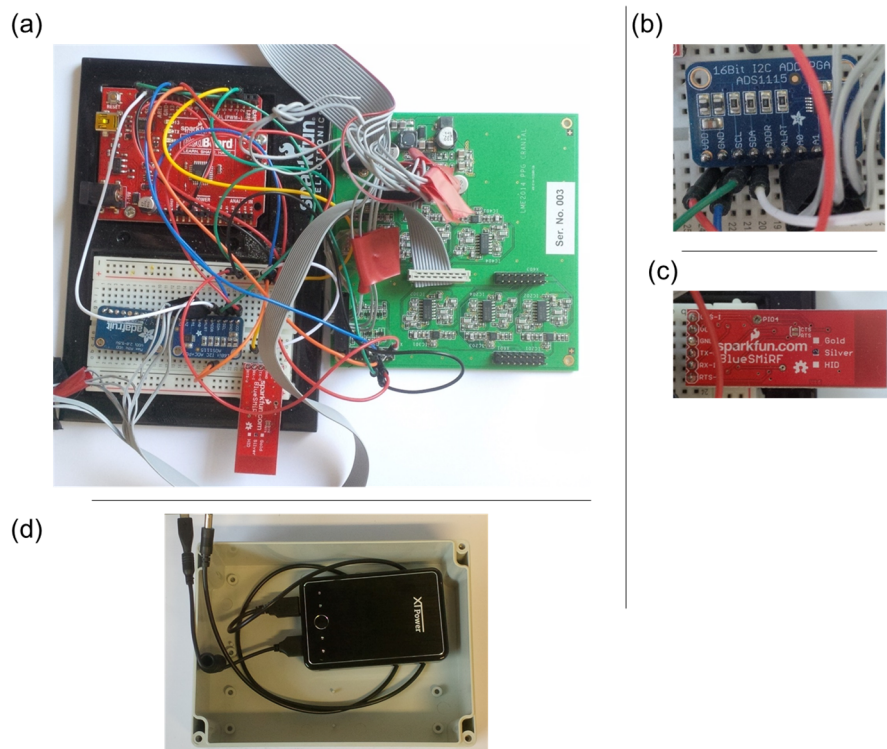


Abbildung 5-21: Sensorgeneration III.

- (a) Hardwareplatine (rechts), Mikroprozessorplatine (links),
 (b) Analog-Digital-Konverter, (c) Bluetooth Modul,
 (d) Gehäuse und Akku.

6

Diskussion

Das Kapitel Diskussion unterteilt sich in die folgenden Bereiche:

- Applikationsort und klinische Relevanz des Messparameters (Kapitel 6.1)
- Bewertung des verwendeten physikalischen Verfahrens (Kapitel 6.2)
- Simulationsmethoden (Kapitel 6.3)
- Labormodell (Kapitel 6.4)
- Sensorsystem (Kapitel 6.5)
- Generelle Aspekte (Kapitel 6.6)

Zusätzlich werden in Kapitel 6.7 weiterführende Ansätze diskutiert. Dieser Teil bezieht sich auf die notwendigen Schritte, um die erreichten Ergebnissen im Tiermodell und im klinischen Einsatz zu verifizieren.

6.1 Applikationsort und klinische Relevanz des Messparameters

Durch die einfache Erreichbarkeit von außen und die Unveränderlichkeit des Zielvolumens, aufgrund der Einbettung des Zielgefäßes (Sinus sigmoideus) im Knochenbereich, ist die Zielregion exakt definiert. Dieses Volumen weist auch bei Erwachsenen eine nahezu unveränderliche Größe und Lage auf.

Die Positionierung des Sensors erlaubt die Applikation im „Kopfhörerdesign“ zur Einschätzung der globalen Oxygenierungssituation getrennt nach der jeweiligen Hemisphäre. Der leichte Zugang zum Applikationsort ermöglicht standardisierte Messabläufe. Das Zielgefäß (Sinus sigmoideus) zeichnet sich zudem durch einen konstanten Fluss ohne pulsatile Komponente und ohne Venenklappen aus. Der Applikationsort ist ideal geeignet, um die zerebralvenöse Sauerstoffsättigung zu erfassen, weil an dieser Position noch keine Vermischung mit weiteren venösen Blutkomponenten stattgefunden hat [44].

Die bisherigen klinischen Ergebnisse der zerebralen Oxymetrie erlauben den Hinweis, dass die Sauerstoffversorgung des Hirngewebes auch als Indikator für Dysfunktionen anderer Organe sowie für den Behandlungsverlauf (patient outcome) dienen kann [20-26].

Der Normbereich für die zerebralvenöse Sauerstoffsättigung ist – je nach betrachtetem Studienkollektiv – zwischen ~ 50 % - 75 % [24]. Ein starkes Absinken der Sauerstoffsättigung in diesem Grenzbereich (< 50 %) geht mit einem erweiterten Risiko einer irreversiblen Schädigung des Gehirns einher.

Reduzierte Werte < 50 % können unter anderem durch eine arterielle Hypoxie, einen erhöhten CMRO₂-Wert, einen erniedrigten systolischen Blutdruck, einen erniedrigten pCO₂ oder einen erhöhten ICP verursacht werden [40].

Der gewählte Applikationsort (über dem Sinus sigmoideus) erscheint – unter Berücksichtigung der Betrachtung im Labormodell – für die nicht-invasive Detektion der zerebralvenösen Sauerstoffsättigung als geeignet. Bei der Übertragung der Ergebnisse auf den praktischen Einsatz sind die Einflussfaktoren

- Lufteinschlüsse im Knochen zwischen Sensor und Zielgefäß,
- Haare am Applikationsort und
- Hautpigmentierung

zu berücksichtigen.

6.2 Bewertung des verwendeten physikalischen Verfahrens

Das im Rahmen der vorliegenden Arbeit aufgebaute Messprinzip kombiniert die Vorteile der nahinfrarotspektroskopischen Verfahren (Nicht-Invasivität, einfache Anwendung am Patienten) mit einem Applikationsort, dem Sinus sigmoideus, der die Einschätzung physiologischer und pathophysiologischer Stoffwechselprozesse des Gehirns, getrennt nach der Hemisphäre, ermöglicht.

6.2.1 Limitierungen des Verfahrens

Bezogen auf das physikalische Verfahren müssen Limitierungen in der Auflösung der NIRS Technik in Kombination mit sich ändernden optischen Eigenschaften und den Signalen der oberflächlichen und tiefen Anteile in die Diskussion einbezogen werden. Der Durchmesser des Zielgefäßes von ca. 5 mm liegt im Grenzbereich des Auflösungsvermögens der diffusen optischen Tomographieverfahren [193].

Durch die Differenzbildung und Gewichtung einzelner Detektorsignale – wie sie auch in der zerebralen Spektroskopie zum Einsatz kommt – in verschiedenen Abständen zur Lichtquelle (tiefenabhängige Separation der Signale) kann die Limitierung für die im Rahmen der vorliegenden Arbeit betrachtete funktionelle Diagnostik überwunden werden [194]. Grundsätzlich baut die entwickelte Sensorik auf diesem bereits praktisch im klinischen Einsatz verifizierten Verfahren der zerebralen Oxymetrie (fNIRS, Differenzbilder, Gewichtung der Signale) auf [73, 195, 196].

6.2.2 Gegenüberstellung mit der zerebralen Oxymetrie

Die nicht-invasive Detektion geht im Vergleich mit invasiven Verfahren immer mit Genauigkeitseinbußen einher. Aufgrund der im Rahmen der vorliegenden Arbeit erreichten Messgenauigkeit von $\pm 3 \%$ (Kapitel 5.3.2) ist das hier entwickelte Verfahren für die Erfassung der zerebralvenösen Sauerstoffsättigung in einem klinisch akzeptablen Toleranzbereich geeignet. Die Genauigkeit der zerebralen

Oxymetrie wird im Bereich von 99 % - 50 % mit $\sim \pm 4 \%^4$ angegeben. Der Bereich von 50-20 % wird nicht abgebildet.

Verglichen mit der zerebralen Oxymetrie, die nur ein geringes Messvolumen unterhalb des Sensors betrachtet [24], ermöglicht das hier entwickelte Verfahren die vertrauenswürdige Detektion der zerebralvenösen Sauerstoffsättigung seitentrennt, jeweils für die einzelne Hemisphäre. Das von den Sensoren der zerebralen Oxymetrie erfasste Volumen ist darüber hinaus durch eine nicht sicher bestimmbare Zusammensetzung von arteriellen und venösen Komponenten gekennzeichnet.

6.2.3 Gegenüberstellung mit der jugularvenösen Oxymetrie

Die jugularvenöse Oxymetrie ist grundsätzlich mit dem invasiven Vorschub des Kathetersystems entgegen der venösen Flussrichtung hoch bis zum Bulbus jugularis unter radiologischer Kontrolle verbunden [197]. Der Messort der jugularvenösen Oxymetrie ist nicht direkt vergleichbar mit dem Sinus sigmoideus, da die eigentliche zerebrale Sauerstoffsättigung durch zufließende Blutvolumina verändert und damit verfälscht werden kann [40].

6.2.4 Gegenüberstellung mit einem weiteren NIRS Verfahren

Ein weiteres Alternativverfahren für die Messung der Sauerstoffsättigung in der Vena jugularis interna befindet sich in der Markteinführungsphase (VO 100 System der Firma Mespere⁵).

Das Ziel dieses Gerätes ist die nicht-invasive Erfassung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung im Halsbereich mittels NIRS, welche normalerweise nur durch eine punktuelle Blutentnahme über einen eingebrachten Katheter erfasst werden kann. Aus den bisherigen Studienergebnissen lässt sich noch keine signifikante Einschätzung der Messgenauigkeit ableiten [198]. Das Verfahren wird seit 2013 in einer klinischen Studie⁶ erprobt.

⁴ FORE-SIGHT, CASMED.

<http://www.casmed.com/files/documents/FS-Sell-Sheet-REV-11.pdf>

⁵ http://www.mespere.com/files/www/Mespere_VO_100_Venous_Oximetry_2016EN.pdf

⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01788956>

Eine Vergleichbarkeit der Applikationsorte – die Vena jugularis interna bei dem VO 100 und der Sinus sigmoideus in dem hier entwickelten Verfahren – ist nur eingeschränkt gegeben, da zwischen dem Sinus sigmoideus und der Vena jugularis interna weitere venöse Blutvolumina zuströmen können. Des Weiteren ist die Vena jugularis interna aufgrund der variablen Position zur Arteria carotis – unter Berücksichtigung der seitlichen Drehung im Halsbereich – anatomisch nicht eindeutig zu identifizieren. Zusätzlich ist die nicht-invasive Messproben-gewinnung an diesem Applikationsort durch die breiten Schwankungen der Schichtdicke zwischen Sensor und Zielgefäß – als zusätzliche Unsicherheit – gekennzeichnet.

Das Prinzip des Verfahrens ähnelt dem im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelten System und verdeutlicht daher die Möglichkeit der Detektion der venösen Sauerstoffsättigung in einem definierten Zielgefäß mittels nahinfrarotspektroskopischer Verfahren.

6.3 Simulationsmethoden

Die implementierten Simulationsansätze ermöglichten die Darstellung der Lichtausbreitung in biologischen Geweben zur Abschätzung der notwendigen Sensorstruktur sowie weiterer, genereller Einflüsse durch die Detektionsrichtung, die Modellgeometrie und die Lage des Zielgefäßes.

Bei der vergleichenden Betrachtung der beiden Simulationsansätze (Finite-Elemente-Methode, Monte-Carlo-Methode) zeigte sich deutlich der unterschiedliche Funktionsumfang und die damit verbundenen Einsatzgebiete (Tabelle 6-1). Während die Finite-Elemente-Methode verglichen mit der Monte-Carlo-Methode deutlich bessere Funktionalitäten bot, um das Labormodell geometrisch nachzubilden, konnten mithilfe dieses Ansatzes keine einzelnen Photonenausbreitungen nachverfolgt werden. Weiterhin ermöglichte die Monte-Carlo-Methode, verglichen mit der Finite-Elemente-Methode explizite Analysen der Eindringtiefe für verschiedene Abstände zwischen Lichtquelle und Detektor.

Tabelle 6-1: Vergleich der Simulationsansätze.

Parameter	FEM	MCM
• Lichtausbreitung in biologischem Gewebe abbildbar	Ja	Ja
• Eindringtiefeanalyse einzelner Lichtquelle-Detektor-Paare	Nein	Ja
• Unterscheidung oberflächlicher Signale und Tiefensignale	Ja	Ja
• Abbildung komplexer Geometrien	Ja	eingeschränkt
• Einfluss von Blutgefäßen abbildbar	Ja	(Ja), als Schicht
• Einfluss der Sensorkrümmung abbildbar	Ja	Nein

Die Monte-Carlo-Methode ist aktuell das Standardverfahren zur simulationsbasierten Abbildung der Lichtausbreitung in biologischem Gewebe [199-202]. Die

Beurteilung der Qualität der Simulation der Lichtausbreitung in COMSOL kann nur anhand von wenigen verfügbaren Arbeiten durchgeführt werden, welche auf die Darstellung der Gesamtverteilung des eingestrahnten Lichts im Gewebe beschränkt sind [203, 204].

In den beiden hier durchgeführten Simulationsverfahren erfolgte die Betrachtung unter, für die Zeitdauer der Simulation, fixierten optischen Eigenschaften. Dies entspricht zwar der Situation in den entwickelten Labormodellen (Labormodell I und II) und deren über die Messdauer konstanten Eigenschaften, aber nicht der von humanem Gewebe. Diese Einschränkung kann durch eine Anpassung der optischen Eigenschaften bei gleichzeitiger Wiederholung der Simulationsdurchführung reduziert, aber nicht aufgehoben werden. Das Simulationsmodell stellt demzufolge eine diskrete Situation dar, in der keine Messzyklen (Oxygenierungs- und Deoxygenierungsprozesse) abbildbar sind.

Vor dem Hintergrund der verfahrensbedingten Limitationen sind die Methoden (FEM und MCM) getrennt zu diskutieren.

Mit der Monte-Carlo-Methode konnten höhere Eindringtiefen simuliert werden im Gegensatz zu den experimentellen Daten der Labormodellvalidierung. Dies begründete sich durch fehlendes Rauschen in der Simulation und die Möglichkeit, selbst einzelne Photonen zu detektieren, die in den praktischen Messungen unterhalb der Detektionsschwelle lagen. Die Wahl des Grenzwerts (Thresholds) bei MCM zur Definition der erreichten Eindringtiefe beeinflusste zusätzlich die Ergebnisse. Weiterhin sind mit diesem Verfahren nur einfache Schichtgeometrien abbildbar (Zielgefäß als Schicht eingebracht).

Bei der Finite-Elemente-Methode – wie auch bei der Monte-Carlo-Methode – sind Vereinfachungen der Geometrie einzurichten wie bspw. der Verzicht auf die Nachbildung von Haaren und Lufteinschlüssen. Das Einfügen dieser Bestandteile in die dreidimensionalen Modelle der Simulation führt zu einem Rechenvorgang, dessen Komplexität die Handhabbarkeit im Rahmen dieser Untersuchung sprengen würde.

Die beiden im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendeten Methoden decken das in der Literatur abgebildete Spektrum an Simulationsmethoden ab. Die Kom-

ination der einzelnen Verfahren – jeweils mit individuellen Limitierungen behaftet – bildete einen für die Sensorentwicklung ausreichenden Ansatz zur Abbildung des hier vorgesehenen physikalischen Aufbaus.

Die Ergebnisse der Simulation dienen zur vertiefenden Betrachtung

- der erreichbaren Eindringtiefe,
- der abnehmenden Detektorintensität mit zunehmendem Abstand zur Lichtquelle,
- der Ausrichtung des Gefäßes bezogen auf die Sensorposition sowie
- des Einflusses der Sensorkrümmung auf die Signalqualität.

6.4 Labormodell

Mit dem hier aufgebauten Labormodell – differenziert nach Labormodell I und II – konnten die anatomischen, physiologischen und optischen Bedingungen der Zielregion, inklusive der Variation des Abstands zwischen dem Sensor und dem Zielgefäß (Variation von Layer 1+2: Kopfschwarte und Schädelknochen), reproduzierbar abgebildet werden. Die Schichtdicke von Layer 1+2 hat einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität der Messsignale. Der Variationsbereich dieses Parameters wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit durch die Analyse von CT-Datensätzen erarbeitet. Die intensive Betrachtung dieses Einflusses in den Messphasen I und II beinhaltete die kontrollierte sowie standardisierte Variation der Abstände zwischen Sensor und Zielgefäß deutlich oberhalb und unterhalb der zu erwartenden Schichtdicken.

Die Labormodelle I und II sowie das in [EZ2] vergleichend gegenübergestellte Festkörpermodell [49] stellen dennoch nur einen auf Literaturdaten (aus der Literatur extrahierte optische Eigenschaften) basierenden Modellansatz dar, der eine erste Annäherung an die reale Situation am Patienten widerspiegelt.

Der entscheidende Vorteil dieser sicher definierten Situation im Labormodell ist die standardisierte Variation des Zielparameters – auch im pathophysiologischen Bereich – sowie die reproduzierbare Einstellung der Randbedingungen. Erst die aufgebaute Modellumgebung gewährleistete somit die Durchführung von vergleichbaren Wiederholungsmessungen.

Die Integration des Perfusionskreislaufs im Labormodell II ermöglichte die Nachbildung des venösen Blutflusses durch die Anwendung der Perfusionslösung II und damit die standardisierte Variation der Sauerstoffsättigung auf verschiedene Plateaus.

Die Bildung der Plateauphasen (Validierung I: 99 % - 55 %, Validierung II: 99 % - 75 % - 50 % - 25 %) erfolgte reproduzierbar, auch im klinisch relevanten Sättigungsbereich unter 50 %.

Die Einstellung dieser konstanten Plateaus war notwendig, um im gesamten Perfusionsmodell vergleichbare Bedingungen zu erzeugen. Nur durch diesen Gleichgewichtszustand (gleiche Bedingungen an der Probenentnahmestelle und an dem Applikationsort des Sensors) konnten die diskreten Referenzwerte und die kontinuierlichen Messwerte des Sensorsystems vergleichend betrachtet werden.

Die implementierte Plateaustruktur und der zeitliche Messablauf der Phase Validierung II wurde dem Schema von kontrollierten Entsättigungsstudien zur Kalibrierung von Pulsoxymetern⁷ nachempfunden.

Durch die konstanten Parameter der physiologischen Perfusionslösung II (pH, pCO₂, Glu, Temperatur, Blutflussgeschwindigkeit) konnte eine Verschiebung der O₂-Bindungskurve (Abbildung 3-5) vermieden werden.

Die konstant zu haltenden Umgebungsbedingungen innerhalb der Blackbox (Temperatur, Luftdruck, Luftfeuchtigkeit) bildeten einen weiteren wesentlichen Bestandteil des Labormodells II.

Die optischen Komponenten der Sensorik (LEDs, PDs) sowie die Phantomlösungen I und II auf Intralipidbasis sind in ihren Eigenschaften temperaturabhängig. Thermoinduzierte Verschiebungen in den Messsignalen und sich ändernde optische Eigenschaften der Phantomlösungen konnten nur durch die Integration des gesamten Aufbaus in die Blackbox verhindert werden.

Die Blackbox – auf den Namen bezogen mit schwarzem Neopren ausgekleidet – war zudem notwendig, um die optischen Sensorkomponenten vor dem Einfall von Umgebungslicht als Störfaktor zu schützen.

Trotz dieser Vielzahl an Maßnahmen zur realitätsnahen Abbildung der Zielregion und der Minimierung von Störeinflüssen waren die Modelle (Labormodell I und II) durch eine Reihe von Einschränkungen gekennzeichnet (Tabelle 6-2). Die getroffenen Annahmen zur vereinfachten Darstellung der realen Situation im biologischen Gewebe werden nachfolgend diskutiert.

⁷ ISO 80601-2-61:2011

Tabelle 6-2: Limitationen des entwickelten Labormodells I und II.

Limitationen

- Zusammenfassung der Kopfschwarte und des Schädelknochens zu einer Schicht (Layer 1+2)
- Voraussetzung optischer Konstanz der Gewebe im betrachteten Wellenlängenbereich über die Versuchsdauer
- Zusätzlich in den Strahlengang eingebrachte Materialien (Glaskörper, Zielgefäß-Material)
- Plasma als fehlende, optisch aktive Komponente in der Perfusionslösung II
- Fehlende Abbildung der regulären Durchblutung in den einzelnen Schichten Layer 1+2 (Phantomlösung I) und Layer 4 (Phantomlösung II)

Die Zusammenfassung der Kopfschwarte und des Schädelknochens in eine Schicht ist im Bereich der NIRS Forschung, wie in Kapitel 3.1.1.1 dargestellt, ein gängiges Vorgehen zur Vereinfachung der Modellsituation [48] und zeigte – in der Gegenüberstellung mit dem Festkörpermodell [49] (Einzeldarstellung der Kopfschwarte: Layer 1 und Schädelknochen: Layer 2) – ein übereinstimmendes Verhalten während der Sensorapplikation und Signaldetektion [EZ2]. Die geringen Abweichungen zwischen dem Festkörperphantom und dem Labormodell I lassen sich auf den unterschiedlichen Aufbau (Festkörpermodell: Layer 1+2 getrennt, plane Oberfläche; Labormodell I: Layer 1+2 kombiniert, sphärische Oberfläche) zurückführen.

Eine weitere Einschränkung durch das Labormodell II ergibt sich durch die nicht vorhandene reguläre Durchblutung der Layer 1+2 (Phantomlösung I) und Layer 4 (Phantomlösung II) in den Intralipidkomponenten. Die Abbildung dieser Durchblutungssituation unter der Berücksichtigung der arteriellen und venösen Kompartimente sowie der Kapillarstruktur ist im Modell kaum zu erreichen.

Nichtsdestotrotz sind diese Randbedingungen zu berücksichtigen, weil sich bspw. die Sauerstoffsättigung innerhalb der Kopfschwarte ebenfalls erfassen lässt (Pulsoxymetrie an der Stirn). Durch das Prinzip der Differenzbildung zwi-

schen lichtquellennaher und -ferner Photodioden eliminiert der implementierte Algorithmus einen Einfluss dieses Phänomens auf die Messung, auch wenn das Labormodell II es nicht abbildet. Das Verfahren der Differenzbildung ist Standard im Bereich der zerebralen Oxymetrie und dort intensiv praktisch verifiziert [24]. Es können beispielsweise die Tiefensignale im Bereich des motorischen Kortex von oberflächlichen Signalen eindeutig differenziert werden [38, 114, 164]. Vor diesem Hintergrund basiert der eigene Ansatz unter anderem auf dem Prinzip der Differenzbildung zur Schicht- und Tiefenselektion.

Die Diskussion um eingebrachte Materialien und die damit verbundene zusätzliche Brechung des Lichts würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen, zusammenfassend kann der Einfluss aber als gering bewertet werden. Ein vergleichbarer Modellaufbau der Arbeitsgruppe um Hofmann [205] konnte – in enger Kooperation bezogen auf die Anwendbarkeit – evaluiert werden.

Die Flussrichtung der Perfusionslösungen I und II im Zielgefäß war in der Richtung von unten nach oben, zur Vermeidung von Luftblasen im System festgelegt.

Trotz dieser Einschränkungen stellt das Labormodell II basierend auf dem aktuellen Stand der Technik einen innovativen Ansatz zur Erprobung von NIRS Verfahren dar, der in Kombination mit der Sensorgeneration II auf dem IAMPOV Kongress 2015 prämiert wurde [EK1].

6.5 Sensorsystem

Die Sensorentwicklung und die weiterführende Validierung im Labormodell bildeten den Schwerpunkt der Arbeit.

Mithilfe der gewählten methodischen Vorgehensweise und der damit verbundenen Verknüpfung der Bereiche Simulations-, Modell- und Sensorentwicklung konnte ein Prototyp (Sensorgeneration II) geplant sowie aufgebaut werden, der die Detektion der Sauerstoffsättigung im Bereich von 99 % - 20 % in einem definierten venösen Zielgefäß ermöglicht. Die Ergebnisdarstellungen der beiden Phasen Validierung I und II verdeutlichen die Reproduzierbarkeit der Messungen bei dynamischem Wechsel zwischen zwei Plateauständen (Validierung I) sowie die Detektionsmöglichkeiten der Sauerstoffsättigung beim Durchlaufen eines an Entsättigungsstudien angelehnten Mehrplateaudezigns (Validierung II).

Die mit der Kombination aus Sensorsystem und Algorithmus erreichte Detektionsgenauigkeit der Sauerstoffsättigung mit einem mittleren absoluten Fehler von 3 %, bezogen auf die Daten des Referenzverfahrens (CO-Oxymetrie), liegt in einer Größenordnung, wie sie von anderen optischen Verfahren (Pulsoxymetrie, zerebrale Oxymetrie) gefordert ist.

In der Arbeit von Colquhoun [198] wurden die Daten der jugularvenösen Referenz den nicht-invasiv detektierten Werten der zerebralen Oxymetrie sowie den Werten des, für das VO 100 System designten, Messorts – Vena jugularis interna – gegenübergestellt. Zusammenfassend liegen die dort abgebildeten Abweichungen im Vergleich zur Referenz in einer Größenordnung von bis zu 10.8 %. Die Betrachtungen beschränken sich auf Sauerstoffsättigungswerte zwischen 99 % - ~ 50 %.

Der Bereich unterhalb von 50 % - 20 % wird mit den Verfahren bisher nicht abgebildet.

Die reproduzierbare Detektion der venösen Sauerstoffsättigung in einem definierten Zielgefäß (Sinus sigmoideus) in einer Tiefe von ~ 10 mm auch im Bereich von 50 % - 20 % Sauerstoffsättigung zeichnet die im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte Sensorik gegenüber den alternativen Verfahren aus. Das Sensorsystem deckt erstmalig den nach Schön [24] diagnostisch relevanten Sättigungsbereich komplett in einer ausreichenden Genauigkeit (± 3 %) ab.

In der Bland-Altman-Analyse zeigt sich eine Übereinstimmung (charakterisiert durch Bias und 95 % Konfidenzintervall des Bias) der Verfahren.

Nichtsdestotrotz ist ein möglicher Shift in den Ergebnissen im Bereich von 25 % - 75 % Sauerstoffsättigung zu beobachten, der sich für das Plateau um 99 % umkehrt. Diese Variation in den Messdaten hatte keinen großen Einfluss auf das Ergebnis selbst, sollte aber zwingend hinterfragt und weiterführend herausgearbeitet werden.

Der Messbereich des CO-Oxymeters war auf 100 % limitiert, während die berechneten Sensorsignale eine solche Einschränkung nicht aufwiesen. Diese Diskrepanz in den gebildeten Wertepaaren ging natürlich in die Berechnung der Regressionsgeraden beider Verfahren ein und kann eine Ursache für diese mögliche systematische Abweichung sein.

Die Kalibrierung des Verfahrens war ein essentieller Bestandteil der Arbeit, durch die sich das Verfahren von der zerebralen Oxymetrie abhebt. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass sowohl die Kalibrierung als auch die spätere Messphase Validierung II in einem Modell (Labormodell II) durchgeführt wurden. Dieses Vorgehen war unvermeidbar, weil nur ein Labormodell aufgebaut werden konnte.

Die Messgenauigkeit der erzielten Ergebnisse ist zu verifizieren, wenn das Verfahren in weiteren Untersuchungen zur Anwendung kommt.

Die Auslegung der Sensorgeometrie und der ausgewählten Komponenten (LEDs und PDs) der Sensorgenerationen II (NiSvO₂ 1.0) und III (NiSvO₂ 2.0) basierte auf den Simulationsergebnissen (Monte-Carlo-Methode, Finite-Elemente-Methode) und der Messphase I.

Das flexible Sensormaterial ermöglicht die Nutzung als Einmalsensor (Abbildung 5-20, d) und ebenso die Integration in Handstücke jeglicher Form, bspw. zur Applikation im Tiermodell oder am Patienten.

Die entwickelte Hardwareplatine (Abbildung A - 2, rechts) gewährleistet die simultane Betrachtung beider Hemisphären seitentrennt (6 LEDs und 12 PDs). Für die Applikation im Labormodell II konnte die reproduzierbare, bewegungsfreie Fixierung bei lückenlosem Kontakt zum Glaskörper realisiert werden.

Die Möglichkeit des kontinuierlichen und nicht-invasiven Monitorings der venösen Sauerstoffsättigung auch im pathophysiologischen Bereich sowie die standardisierte Kalibrierung zeichnen das entwickelte System im Vergleich zu den Alternativverfahren, neben den in Tabelle 6-3 dargestellten Parametern, aus.

Tabelle 6-3: Vorteile des entwickelten Verfahrens.

Vorteile

- Klar definierter, unveränderlicher Applikationsort
- Einfacher Zugang, Applikation im „Kopfhörerdesign“ möglich
- Nicht-invasive sichere Anwendung basierend auf der Nahinfrarotspektroskopie
- Detektion der venösen Sauerstoffsättigung in einem definierten Gefäß (Sinus sigmoideus)
- Erfassung der globalen Oxygenierungssituation des Gehirns, unterteilt hinsichtlich der Hemisphäre
- Messbereich der venösen Sauerstoffsättigung 99 % - 20 %, mit einer Genauigkeit von ± 3 %
- Bedside Monitoring Fähigkeit
- Kontinuierliche Messung

6.6 Generelle Aspekte

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit – mit dem Schwerpunkt der Sensorentwicklung (Sensorgeneration I und II) – ist die Minimierung der Abweichung der Modellparameter sowie der Umgebungsbedingungen (Labormodell I und II) zur Analyse der zu detektierten Signale von entscheidender Bedeutung. Die von Marquetand [206] benannten potentiellen Fehlerquellen für Sensorevaluierungsstudien sind:

- Bewegungsartefakte
- Unterschiedliche Hb-Konzentrationen
- Umgebungslicht
- Elektromagnetische Störsignale
- Personenabhängige Faktoren
 - Anwendervariation
 - Variation der optischen Eigenschaften der Zielregion

Diese konnten im gewählten Ansatz vermieden werden, um die Auswertung auf die geräteabhängigen Faktoren zu konzentrieren. Die standardisierte Anwendung, die stabilen Randbedingungen und die gezielte Auslenkung einzelner Parameter (Sauerstoffsättigung im Perfusionskreislauf, Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2)) konnte nur in der Abbildung im Labormodell realisiert werden.

Für die Validierung der Sensorgeneration II (Validierung II), die Zuordnung der Sauerstoffsättigung (SsO_2) zu den Referenzwerten ($RefsO_2$) und der daraus resultierenden ersten Abschätzung der erreichten Messgenauigkeit war dieses Vorgehen notwendig, damit diese Faktoren in der generellen Anwendung in weiterführenden Untersuchungen nicht zur einer Limitierung führen.

6.7 Weiterführende Ansätze

Basierend auf den aus dieser Arbeit resultierenden Ergebnissen lassen sich die nächsten Schritte zur Validierung des Sensorsystems definieren:

- Evaluierung im Tiermodell
- In-Haus-Zulassung der Sensorgeneration III
- Evaluierung im klinischen Einsatz

Die weiterführende Bearbeitung beinhaltet in einem ersten Schritt die Überprüfung und Überarbeitung der Sensorgeneration III bezüglich der elektrischen Sicherheit und Anwendbarkeit im Tiermodell und am Probanden.

Die In-Haus-Zulassung stellt den entscheidenden Schritt für die Evaluation des Systems im klinischen Einsatz dar.

Betrachtungen im Tiermodell können nach einer entsprechenden Genehmigung der zuständigen Behörden parallel zu diesem Prozess aufgebaut werden. Die Bewertung der Anwendbarkeit und Leistungsfähigkeit im klinischen Einsatz ist Gegenstand weiterführender Untersuchungen.

Zusammenfassung

Die venöse Sauerstoffsättigung in den ableitenden zerebralen Gefäßen ist ein entscheidender Parameter zur Einschätzung der metabolischen Funktion des Gehirns. Dieser Wert kann klinisch mit den bisherigen Verfahren jedoch nur invasiv (jugularvenöse Oxymetrie) oder diskontinuierlich und mit hohem Aufwand verbunden (Magnetresonanztomographie) erfasst werden. Die klinisch wertvolle zerebrale Oxymetrie, auf der Basis nicht-invasiver optischer Sensoren im Bereich der Stirn, ermöglicht die Einschätzung einer Gewebesättigung in einem regional begrenzten Volumen unterhalb des Applikationsortes. Das Verfahren ist einfach anwendbar, bildet aber die globale Oxygenierungssituation im Gehirn nur unzureichend ab. Die hier zum Einsatz kommenden optischen Sensoren der verschiedenen Hersteller werden empirisch kalibriert und weisen große Differenzen in den Messwerten auf. Mit dem im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Verfahren ist es erstmals möglich, die Sauerstoffsättigung isoliert in einem ableitenden zerebralen venösen Gefäß über den gesamten klinisch relevanten Sättigungsbereich (99 % - 20 %) nicht-invasiv und kontinuierlich – bezogen auf beide Hemisphären – zu erfassen.

Die Ziele der Arbeit sind:

1. Die Simulation der Lichtausbreitung in biologischem Gewebe zur Extraktion von Randbedingungen für die Sensorauslegung.
2. Der Aufbau eines Labormodells zur Abbildung der optischen, anatomischen sowie physiologischen Bedingungen am Applikationsort (Sinus sigmoideus).
3. Die Entwicklung eines Bedside Monitoring fähigen Sensorsystems zur Erfassung der venösen Sauerstoffsättigung im Sinus sigmoideus in den beschriebenen Grenzen.

Die Bearbeitung der Themenstellung ist – zur überschaubaren und zusammenhängenden Darstellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse und Leistungen – in die Generationen 1-3 strukturiert. In Generation 1 sind erstmalig die grundlegend abzuschätzenden Merkmale der Machbarkeit des Verfahrens bezogen auf die Bereiche Simulation, Modellaufbau und Sensorentwicklung betrachtet worden. Die hieraus abgeleiteten Erkenntnisse dienen als Basis zur Entwicklung der Generation 2. Diese Phase bildet den thematischen Schwerpunkt der Arbeit und

beinhaltet die Kalibrierung sowie die Evaluierung des Sensorsystems (Sensorgeneration II) im Labormodell II. Die Labormodelle (Labormodell I und II) dienen, unter Verwendung der Phantomlösungen I und II auf Intralipidbasis, als Grundlage zur Nachbildung der anatomischen Strukturen. Aus Gründen der Sicherheit fiel die Wahl der Perfusionslösung I (zur Anwendung gebracht im Labormodell I) ebenfalls auf Intralipid und – zur Abbildung der optischen Eigenschaften – in Addition auf den Farbstoff Tinte. Die Perfusionslösung II (Blutäquivalent auf der Basis von Erythrozyten) war in der Lage, die noch benötigten physiologischen Bedingungen zu gewährleisten. Diese erlaubten – im Rahmen des vorgestellten Labormodells II – die reproduzierbare Einstellung von konstanten Plateaus für die Sauerstoffsättigung. Erst dieser, im gesamten Perfusionskreislauf während der Plateaus konstant gehaltene Zustand, ermöglichte die vergleichende Evaluierung der diskontinuierlichen Referenzwerte mit den Sensorsignalen.

Die aus der Kalibrierungsphase abgeleitete Regressionsfunktion (Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0.9699$) bildete die Grundlage für die Gegenüberstellung der Sensorsättigung (SsO_2) und der diskontinuierlichen Referenzwerte ($RefsO_2$, CO-Oxymetrie).

Die am Perfusionsmodell erreichte Messgenauigkeit von $\pm 3\%$ der Sensorgeneration II über den gesamten untersuchten Sättigungsbereich (99 % - 20 %) liegt auf einem klinisch akzeptablen Niveau. In der Generation 3 (Sensorgeneration III) stand die Überführung der Sensorik in ein Design im Vordergrund, das den industriellen, methodischen sowie klinischen Anforderungen entspricht und in weiterführenden Untersuchungen zum Einsatz gebracht werden kann.

Nach der Durchsicht der aktuellen Literatur stellen die entwickelten Labormodelle den bisherigen Methoden überlegene Ansätze zur Evaluierung optischer Sensoren dar. Dennoch sind die für das Labormodell getroffenen Vereinfachungen in der Abbildung der optischen, anatomischen und physiologischen Bedingungen der Zielregion in Bezug auf die direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse zu diskutieren. Des Weiteren wurden die Kalibrierung und die anschließende Evaluierung in einem identischen Modellaufbau (Labormodell II) durchgeführt.

Die Messgenauigkeit und Anwendbarkeit des entwickelten Sensors ist jetzt in weiterführenden Untersuchungen im Tiermodell und im klinischen Einsatz zu verifizieren.

Quellenverzeichnis

1. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe Anatomie - Kapitel Blut und lymphatische organe*. 2010, Georg Thieme Verlag KG. p. 133-143.
2. Schmidt, R.F., F. Lang, and M. Heckmann, *Physiologie des Menschen - Kapitel Blut*. 2010, Springer Medizin Verlag p. 477-502.
3. Schmidt, R.F., F. Lang, and M. Heckmann, *Physiologie des Menschen - Kapitel Atmung*. 2010, Springer Medizin Verlag p. 697-720.
4. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe Anatomie - Kapitel Herz-Kreislauf-System*. 2010, Georg Thieme Verlag KG. p. 112-129.
5. Marx, G., et al., *Die Intensivmedizin - Kapitel Diagnostik und Überwachung*. 2015, Springer medizin. p. 173-213.
6. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe Anatomie - Kapitel ZNS*. 2010, Georg Thieme Verlag KG. p. 998-1077.
7. Magistretti, P.J. and L. Pellerin, *Cellular mechanisms of brain energy metabolism. Relevance to functional brain imaging and to neurodegenerative disorders*. Ann N Y Acad Sci, 1996. **777**: p. 380-7.
8. Andrews, P.J., N.M. Dearden, and J.D. Miller, *Jugular bulb cannulation: description of a cannulation technique and validation of a new continuous monitor*. Br J Anaesth, 1991. **67**(5): p. 553-8.
9. Cruz, J., et al., *Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury Injection of mannitol during hyperventilation*. J Neurosurg, 1990. **73**: p. 725-730.
10. Goetting, M.G. and G. Preston, *Jugular bulb cannulation does not increase intracranial pressure*. Intensive Care Med, 1991. **17**: p. 195.
11. Mielck, F., et al., *Ist die Hirnvenöse Sauerstoffsättigung ein Maß für die zerebrale Durchblutung*. Aneesthesist, 1995. **44**: p. 359-363.
12. Metz, C., et al., *Die zerebrovenöse Oxymetrie bei Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen*. Anästh Intensivmed, 1993. **34**: p. 345-355.
13. Sorensen, H., et al., *Cutaneous vasoconstriction affects near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygen saturation during administration of norepinephrine*. Anesthesiology, 2012. **117**(2): p. 263-70.
14. Lynch, J.M., et al., *Noninvasive optical quantification of cerebral venous oxygen saturation in humans*. Acad Radiol, 2014. **21**(2): p. 162-7.

15. Schaffranietz, L. and W. Heinke, *Der Einfluss von Hyperventilation und Hyperoxie auf die zerebrale Sauerstoff- und Laktatextraktion bei elektiven neurochirurgischen Eingriffen*. *Intensiv- und Notfallbeh*, 1998. **23**(43): p. 150.
16. Sheinberg, M., et al., *Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head unjured patients*. *J Neurosurg*, 1992. **76**: p. 212-217.
17. Sutton, L.N., et al., *Cerebral Venous Oxygen-Content as a Measure of Brain Energy-Metabolism with Increased Intracranial-Pressure and Hyperventilation*. *Journal of Neurosurgery*, 1990. **73**(6): p. 927-932.
18. Boyle, M.S., et al., *Central venous oxygen saturation during high-risk general surgical procedures-relationship to complications and clinical outcomes*. *Anaesth Intensive Care*, 2014. **42**(1): p. 28-36.
19. Marx, G. and K. Reinhart, *Venous oximetry*. *Curr Opin Crit Care*, 2006. **12**(3): p. 263-8.
20. Edwards_Life_Sciences *Understanding Continuous Mixed Venous Oxygen Saturation (SvO₂) Monitoring with the Edwards Swan-Ganz Oximetry TD System*. 2002. 1-20.
21. Vallet, B., E. Robin, and G. Lebuffe, *Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger*. *Crit Care*, 2010. **14**(2): p. 213.
22. Rivers, E.P., D.S. Ander, and D. Powell, *Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient*. *Current Opinion in Critical Care*, 2001. **7**(3): p. 204-211.
23. Frost, A.M., *Cerebral Oximetry - Emerging Applications For an Established Technology*. *Anesthesiology News*, 2012: p. 27-34.
24. Schön, J., H. Paarmann, and M. Heringlake, *Cerebral oximetry: clinical importance for cardiac surgery patients*. *Anaesthesist*, 2012. **61**(11): p. 934-40.
25. Moerman, A. and S. De Hert, *Cerebral oximetry: the standard monitor of the future?* *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015. **28**(6): p. 703-9.
26. Steppan, J. and C.W. Hogue, Jr., *Cerebral and tissue oximetry*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2014. **28**(4): p. 429-39.
27. Knirsch, W., et al., *Regional cerebral oxygenation by NIRS does not correlate with central or jugular venous oxygen saturation during*

- interventional catheterisation in children. Acta Anaesthesiol Scand*, 2008. **52**(10): p. 1370-4.
28. Nagdyman, N., et al., *Comparison between cerebral tissue oxygenation index measured by near-infrared spectroscopy and venous jugular bulb saturation in children. Intensive Care Medicine*, 2005. **31**(6): p. 846-850.
29. Nagdyman, N., et al., *Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. Pediatric Anesthesia*, 2008. **18**: p. 160-166.
30. Buxton, R.B., *Dynamic models of BOLD contrast. Neuroimage*, 2012. **62**(2): p. 953-61.
31. Fan, A.P., et al., *Regional quantification of cerebral venous oxygenation from MRI susceptibility during hypercapnia. Neuroimage*, 2015. **104**: p. 146-55.
32. Barhoum, S., et al., *Method for rapid MRI quantification of global cerebral metabolic rate of oxygen. J Cereb Blood Flow Metab*, 2015. **35**(10): p. 1616-22.
33. Petrov, Y.Y., et al., *Multiwavelength optoacoustic system for noninvasive monitoring of cerebral venous oxygenation: a pilot clinical test in the internal jugular vein. Opt Lett*, 2006. **31**(12): p. 1827-9.
34. Oraevsky, A.A., et al., *Optoacoustic monitoring of central and peripheral venous oxygenation during simulated hemorrhage. 2014. 8943: p. 894336.*
35. Tang, J., et al., *Noninvasive high-speed photoacoustic tomography of cerebral hemodynamics in awake-moving rats. J Cereb Blood Flow Metab*, 2015. **35**(8): p. 1224-32.
36. Chen, B.Z., et al., *Photoacoustic imaging of cerebral hypoperfusion during acupuncture. Biomed Opt Express*, 2015. **6**(9): p. 3225-34.
37. Petrov, I.Y., et al., *Optoacoustic monitoring of cerebral venous blood oxygenation through intact scalp in large animals. Opt Express*, 2012. **20**(4): p. 4159-67.
38. Haux, D., *Nahinfrarotspektroskopie und funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie: simultaner Ansatz bei motorischer Einzelstimulation in Klinik für Neurologie. 2007, Universitätsmedizin Berlin: Charité.*

39. Fukada, M. and M. Mikuni, *Clinical application of near-infrared spectroscopy (NIRS) in psychiatry: the advanced medical technology for differential diagnosis of depressive state*. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2012. **114**(7).
40. Schell, R.M. and D.J. Cole, *Cerebral monitoring: jugular venous oximetry*. *Anesth Analg*, 2000. **90**(3): p. 559-66.
41. Davie, S.N. and H.P. Grocott, *Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies*. *Anesthesiology*, 2012. **116**(4): p. 834-40.
42. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *Prometheus LernAtlas der Anatomie, in Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2015, Georg Thieme Verlag KG. p. 78-87.
43. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *Prometheus LernAtlas der Anatomie, in Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2015, Georg Thieme Verlag KG. p. 326.
44. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *Prometheus LernAtlas der Anatomie, in Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2015, Georg Thieme Verlag KG. p. 90-94.
45. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *Prometheus LernAtlas der Anatomie, in Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2015, Georg Thieme Verlag KG. p. 93.
46. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe Anatomie - Kapitel Hals, Kopf, ZNS und Sinnesorgane*. 2010, Georg Thieme Verlag KG. p. 852-881.
47. Netter, F.H., *Atlas of Human Anatomy: Including Student Consult Interactive Ancillaries and Guides*. 2014, Saunders. p. Plate 103.
48. Selb, J., et al., *Comparison of a layered slab and an atlas head model for Monte Carlo fitting of time-domain near-infrared spectroscopy data of the adult head*. *J Biomed Opt*, 2014. **19**(1): p. 16010.
49. Taroni, P., et al., *Optical sensing of a pulsating liquid in a brain-mimicking phantom*. 2013. **8799**: p. 87990X.
50. Parsons, F.G., *The Thickness of the Living Scalp*. *J Anat*, 1929. **63**(Pt 4): p. 427-9.
51. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe Anatomie - Kapitel Blut und lymphatische organe*. 2010, Georg Thieme Verlag KG. p. 133.

52. Schmidt, R.F., F. Lang, and M. Heckmann, *Physiologie des Menschen - Kapitel Atmengastransport*. 2010, Springer Medizin Verlag p. 742-747.
53. Trepel, M., *Neuroanatomie*. 2012, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. p. 171.
54. Heckmann, J.G., et al., *Die Hirndurchblutung aus klinischer Sicht. Historischer Überblick, Physiologie, Pathophysiologie, diagnostische und therapeutische Aspekte*. Med Klin (munich), 2001. **96**.
55. Larsen, R., *Anästhesie*. 7. Auflage ed. 2001: Urban & Fischer. 1081-1098; 609-672.
56. Siesjo, B.K., *Cerebral circulation and metabolism*. J Neurosurg, 1984. **60**(5): p. 883-908.
57. Roewer, N., H. Thiel, and C. Wunder, *Anästhesie compact - Leitfaden für die klinische Praxis*. 2012, Georg Thieme Verlag KG. p. 363-369.
58. Roewer, N., H. Thiel, and C. Wunder, *Anästhesie compact - Leitfaden für die klinische Praxis*. 2012, Georg Thieme Verlag KG. p. 363.
59. Bramsiepe, I.S., *Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum Einsatz einer Thermodiffusionssonde zur kontinuierlichen Erfassung des regionalen cerebralen Blutflusses während milder Hyperventilation in Medizinische Fakultät*. 2008, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. p. 6-9.
60. Hlatky, R., et al., *Dynamic autoregulatory response after severe head injury*. J Neurosurg, 2002. **97**: p. 1054-1061.
61. Stoyka, W.W. and H. Schutz, *Cerebral response to hypocapnia in normal and brain-injured dogs*. Can Anaesth Soc J, 1974. **21**(2): p. 205-14.
62. Reinhart, K., *Zum Monitoring des Sauerstofftransportsystems*. Aneaesthesis, 1988. **37**(1): p. 1-9.
63. Heck, M. and M. Fresenius, *Repetitorium Anästhesiologie*. 2010, Springer-Verlag. p. 519-520.
64. Oczenski, W., *Atmen -Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. 2008, Georg Thieme Verlag. p. 89-90.
65. Thews, G., et al., *Physiologie des Menschen - Atemgastransport und Säure-Basen-Status des Blutes*. 2010, Springer Medizin Verlag p. 612-632.

-
66. Striebel, H.W., *Die Anästhesie: Spezielle Narkosevorbereitungen, Überwachungsmaßnahmen, Medikamente*. 2003: Schattauer: Stuttgart, New York.
 67. Gomez-Cambronero, J., *The oxygen dissociation curve of hemoglobin: Bridging the gap between biochemistry and physiology*. Journal of Chemical Education, 2001. **78**(6): p. 757-759.
 68. Schmidt, R.F., F. Lang, and M. Heckmann, *Physiologie des Menschen*. 2010, Springer Medizin Verlag p. 747.
 69. Klug, N.E., *Mobile Pulsoxymetrie*, in *Medizin*. 2015, Technische Universität München.
 70. Marx, G., et al., *Die Intensivmedizin - Kapitel Katheter in der Intensivmedizin*. 2015, Springer medizin. p. 415-416.
 71. Schmidt, R.F., F. Lang, and M. Heckmann, *Physiologie des Menschen - Kapitel Herz und Kreislauf*. 2010, Springer Medizin Verlag p. 572-624.
 72. MacLeod, D.B., *Simultaneous comparison of FORE-SIGHT and INVOS cerebral oximeters to jugular bulb and arterial CO-oximetry measurements in healthy volunteers*. Anesth Analg, 2009. **08(SCA Suppl)**(1): p. 104.
 73. Denault, A., A. Deschamps, and J. Murkin, *cerebral oximetry in Monitoring in Anesthesiology*. Anesthesiology Rounds, 2008. **7**(2): p. 1-6.
 74. Scholkmann, F., et al., *A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology*. Neuroimage, 2014. **85 Pt 1**: p. 6-27.
 75. Welch, A.J. and M.J.C. van Gemert, *optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*. 2011, Springer Science+Business. p. 13-26.
 76. Vo-Dinh, T., *Biomedical Photonics Handbook - Section I - Photonics and Tissue Optics*, T. Vo-Dinh, Editor. 2003, CRC Press. p. 1-76.
 77. Steiner, R., *Laser-Gewebe-Wechselwirkungen, in Laertherapie der Haut*. 2013, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p. 25-39.
 78. Bashkatov, A.N., E.A. Genina, and V.V. Tuchin, *Handbook of Biomedical Optics - Chapter 5 - Tissue Optical Properties*, D.A. Boas, C. Pitris, and N. Ramanujam, Editors. 2011, CRC Press. p. 67-95.
 79. Tuchin, V.V., *Tissue Optics - Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis*. 2007, SPIE Press. p. 3-17.

80. Tuchin, V.V., S.R. Utz, and I.V. Yaroslavsky, *Tissue Optics, Light-Distribution, and Spectroscopy*. Optical Engineering, 1994. **33**(10): p. 3178-3188.
81. Delpy, D.T., et al., *Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement*. Phys. Med. Biol., 1988. **33**(12): p. 1433-1442.
82. Delpy, D.T. and M. Cope, *Quantification in tissue near-infrared spectroscopy*. Phil. Trans. R. Soc. Land. B, 1997. **6**: p. 649-659.
83. Scholkmann, F. and M. Wolf, *General equation for the differential pathlength factor of the frontal human head depending on wavelength and age*. J Biomed Opt, 2013. **18**(10): p. 105004.
84. Steinbrink, J., *Nahinfrarotspektroskopie am Kopf des Erwachsenen mit Pikosekunden-Zeitauflösung*, in *Physikalisch-Technische Bundesanstalt*. 2000, Freie universität Berlin.
85. Henyey, L.G. and J.L. Greenstein, *Diffuse radiation in the galaxy*. Astrophys. J. , 1941. **93**: p. 70-83.
86. Prahl, S., *Light transport in tissue*. 1988, University of Texas.
87. Breuer, H. and R. Breuer, *dtv-Atlas Physik, Band 1: Mechanik, Akustik, Thermodynamik, Optik*. 6. ed. 2000: Deutscher Taschenbuch.
88. Myllylä, T., et al. *Experimental studies with selected light sources for NIRS of brain tissue: Quantifying tissue chromophore concentration*. in *Neurophotonics Proceedings*. 2015.
89. Almajidy, R.K., et al., *Estimating the Spatial Resolution of fNIRS Sensors for BCI Purposes*. SPIE, 2014. **6**(8945): p. 1-9.
90. Strangman, G.E., Q. Zhang, and Z. Li, *Scalp and skull influence on near infrared photon propagation in the Colin27 brain template*. Neuroimage, 2014. **85 Pt 1**: p. 136-49.
91. Zucchelli, L., et al., *Method for the discrimination of superficial and deep absorption variations by time domain fNIRS*. Biomed Opt Express, 2013. **4**(12): p. 2893-910.
92. Haeussinger, F.B., et al., *Simulation of near-infrared light absorption considering individual head and prefrontal cortex anatomy: implications for optical neuroimaging*. PLoS One, 2011. **6**(10): p. e26377.

-
93. Bosschaart, N., et al., *A literature review and novel theoretical approach on the optical properties of whole blood*. Lasers Med Sci, 2014. **29**(2): p. 453-79.
 94. Oraevsky, A.A., et al., *Quantifying bone thickness, light transmission, and contrast interrelationships in transcranial photoacoustic imaging*. SPIE Proceedings: Photons Plus Ultrasound: Imaging and Sensing, 2015. **9323**: p. 93230C.
 95. Torricelli, A., et al., *In vivo optical characterization of human tissues from 610 to 1010 nm by time-resolved reflectance spectroscopy*. Phys Med Biol, 2001. **46**(8): p. 2227-37.
 96. Bashkatov, A.N., et al., *Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm*. Journal of Physics D: Applied Physics, 2005. **38**(15): p. 2543-2555.
 97. Jacques, S.L., *Optical properties of biological tissues: a review*. Phys Med Biol, 2013. **58**(11): p. R37-61.
 98. Lemaillet, P., et al., *Double-integrating-sphere system at the National Institute of Standards and Technology in support of measurement standards for the determination of optical properties of tissue-mimicking phantoms*. J Biomed Opt, 2015. **20**(12): p. 121310.
 99. Aernouts, B., et al., *Estimation of bulk optical properties of turbid media from hyperspectral scatter imaging measurements: metamodeling approach*. Opt Express, 2015. **23**(20): p. 26049-63.
 100. Aernouts, B., et al., *Supercontinuum laser based optical characterization of Intralipid(R) phantoms in the 500-2250 nm range*. Opt Express, 2013. **21**(26): p. 32450-67.
 101. Ionescu, A.M., et al., *Integrating-sphere measurements for determining optical properties of tissue-engineered oral mucosa*. Journal of the European Optical Society: Rapid Publications, 2015. **10**.
 102. Pickering, J.W., et al., *Double-integrating-sphere system for measuring the optical properties of tissue*. Appl Opt, 1993. **32**(4): p. 399-410.
 103. Opp, A., *A Noninvasive Method to Determine Hemoglobin Concentration in Tubes*, in *Institute of Medical Engineering*. 2012, Universität zu Lübeck. p. 33-40.
 104. Van de Hulst, H., *Multiple Light Scattering* 1980: Academic press.

105. Prahl, S., *Everything I think you should know about inverse adding-doubling*. 2011, St. Vincent Hospital: Oregon medical Laser Center.
106. Prahl, S.A., M.J.C. Vangemert, and A.J. Welch, *Determining the Optical-Properties of Turbid Media by Using the Adding-Doubling Method*. Applied Optics, 1993. **32**(4): p. 559-568.
107. Genina, E.A., et al., *Optical properties of parietal peritoneum in the spectral range 350-2500 nm*. 2014. **9031**: p. 90310E.
108. Bashkatov, A.N., et al., *Optical properties of the subcutaneous adipose tissue in the spectral range 400-2500 nm*. Optics and Spectroscopy, 2005. **99**(5): p. 836-842.
109. Bargo, P.R., et al., *In vivo determination of optical properties of normal and tumor tissue with white light reflectance and an empirical light transport model during endoscopy*. J. Biomed. Opt., 2005. **10**.
110. Chen, C., et al., *A primary method for determination of optical parameters of turbid samples and application to intralipid between 550 and 1630 nm*. Opt. Express, 2006. **14**: p. 7420-7435.
111. Gebhart, S.C., W.C. Lin, and A. Mahadevan-Jansen, *In vitro determination of normal and neoplastic human brain tissue optical properties using inverse adding-doubling*. Phys Med Biol, 2006. **51**(8): p. 2011-27.
112. Spinelli, L., et al., *Determination of reference values for optical properties of liquid phantoms based on Intralipid and India ink*. Biomed Opt Express, 2014. **5**(7): p. 2037-53.
113. Assadi, H., R. Karshafian, and A. Douplik, *Optical Scattering Properties of Intralipid Phantom in Presence of Encapsulated Microbubbles*. International Journal of Photoenergy, 2014. **2014**: p. 1-9.
114. White, B.R., et al., *Resting-state functional connectivity in the human brain revealed with diffuse optical tomography*. Neuroimage, 2009. **47**(1): p. 148-56.
115. Wrobel, M.S., et al., *Measurements of fundamental properties of homogeneous tissue phantoms*. J Biomed Opt, 2015. **20**(4): p. 045004.
116. Wrobel, M.S., et al., *Multi-layered tissue head phantoms for noninvasive optical diagnostics*. Journal of Innovative Optical Health Sciences, 2015. **08**(03): p. 1541005.

-
117. Niwayama, M. and Y. Yamashita, *Photon Migration in Tissue*, in *Application of Near Infrared Spectroscopy in Biomedicine*, T. Jue and K. Masuda, Editors. 2012. p. 27-30.
 118. Fang, Q. and D.A. Boas, *Monte Carlo simulation of photon migration in 3D turbid media accelerated by graphics processing units*. Opt Express, 2009. **17**(22): p. 20178-90.
 119. Boas, D.A., et al., *Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head*. Optics Express, 2002. **10**(3): p. 159-170.
 120. Contini, D., F. Martelli, and Zaccanti, *Photon migration through a turbid slab described by a model based on diffusion approximation. I. Theory*. Applied Optics, 1997. **36**(19): p. 4587-4599.
 121. Bathe, K.-J., *Finite-Elemente-Methoden*. 2. ed. 2008: Springer.
 122. Pryor, W.R., *Multiphysics Modeling using COMSOL*. 2011: Jones and Bartlett Publishers.
 123. Mathiak, F.U., *Die Methode der finiten Elemente (FEM) - Einführung und Grundlagen* 2010: Hochschule Neubrandenburg
 124. Jacques, S.L. and B.W. Pogue, *Tutorial on diffuse light transport*. J Biomed Opt, 2008. **13**(4): p. 041302.
 125. Arridge, S.R., *Optical tomography in medical imaging*. Inverse Problems, 1999. **15**(2): p. R41-R93.
 126. Yeoman, M.S. and E. Sultan. *Photon Migration through Multiple Layers of Biological Tissue*. in *COMSOL Conference*. 2012. Mailand.
 127. Xu, Y. and Q. Zhu. *Comparison of Finite Element and Monte Carlo Simulations for Inhomogeneous Advanced Breast Cancer Imaging*. 2010.
 128. Biophotonics, *Light propagation modelling using Comsol Multiphysics*. 2014, Lund University.
 129. Singh, R. and I. Jose, *Diffuse Optical Tomography: A Simulation Based Approach*, in *COMSOL Conference*. 2011: Bangalore.
 130. Li, J. and T.C. Zhu. *Finite-element modeling of light fluence distribution in prostate during photodynamic therapy*. in *COMSOL Multiphysics User's Conference*. 2005. Boston.

131. Schweiger, M., et al., *The finite element method for the propagation of light in scattering media: boundary and source conditions*. Med Phys, 1995. **22**(11 Pt 1): p. 1779-92.
132. Müller-Gronbach, T., *Monte Carlo-Algorithmen (Springer-Lehrbuch) (German Edition)*. 2012: Springer.
133. Fang, Q., *Mesh-based Monte Carlo method using fast ray-tracing in Plucker coordinates*. Biomed Opt Express, 2010. **1**(1): p. 165-75.
134. Fang, Q. and D.R. Kaeli, *Accelerating mesh-based Monte Carlo method on modern CPU architectures*. Biomed Opt Express, 2012. **3**(12): p. 3223-30.
135. Tak, S., et al., *Dynamic causal modelling for functional near-infrared spectroscopy*. Neuroimage, 2015. **111**: p. 338-49.
136. Chen, J., Q. Fang, and X. Intes, *Mesh-based Monte Carlo method in time-domain widefield fluorescence molecular tomography*. J Biomed Opt, 2012. **17**(10): p. 106009.
137. Watte, R., et al., *Modeling the propagation of light in realistic tissue structures with MMC-fpf: a meshed Monte Carlo method with free phase function*. Opt Express, 2015. **23**(13): p. 17467-86.
138. Pitzschke, A., et al., *Red and NIR light dosimetry in the human deep brain*. Phys Med Biol, 2015. **60**(7): p. 2921-37.
139. Zhang, Y., et al., *Monte Carlo analysis on probe performance for endoscopic diffuse optical spectroscopy of tubular organ*. Optics Communications, 2015. **339**: p. 129-136.
140. Cerussi, A.E., et al., *Monte Carlo modeling of light propagation in the human head for applications in sinus imaging*. J Biomed Opt, 2015. **20**(3): p. 35004.
141. Zhu, C. and Q. Liu, *Review of Monte Carlo modeling of light transport in tissues*. J Biomed Opt, 2013. **18**(5): p. 50902.
142. Torricelli, A., et al., *Near Infrared Spectroscopy for Functional Assessment and Rehabilitation Engineering in Muscle and Brain*. 2011. **6**.
143. Chance, B., et al., *Simple ac circuit for breast cancer detection and object detection*. Review of Scientific Instruments, 2006. **77**(6): p. 1-10.
144. Obrig, H., *Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns in Medizinischen Fakultät*. 2002, Humboldt-Universität zu Berlin.

-
145. Benaron, D.A., et al., *Noninvasive functional imaging of human brain using light*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2000. **20**(3): p. 469-477.
 146. Garbers, C.-R.I., *Präoperative cerebrale Sauerstoffsättigung und Risikostratifizierung in der Herzchirurgie*, in *Klinik für Anästhesiologie*. 2011, Universität zu Lübeck.
 147. Moritz, S., et al., *Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potential*. Anesthesiology, 2007. **107**.
 148. Kashiwazaki, D., et al., *Detection of hemodynamic transient ischemic attack during hemodialysis with near-infrared monitoring in a patient with internal carotid artery occlusion*. Surg Neurol, 2007. **68**(3): p. 292-4; discussion 294-5.
 149. Nelson, D.P., D.B. Andropoulos, and C.D. Fraser, Jr., *Perioperative neuroprotective strategies*. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 2008: p. 49-56.
 150. Sultan, E.K., *3D Finite Element Modeling and Signal Processing Technique of Broadband Frequency Modulated Functional Near Infrared System for Human Head and Detection of Traumatic Brain Injuries*. 2013, Drexel University.
 151. Hallacoglu, B., et al., *Absolute measurement of cerebral optical coefficients, hemoglobin concentration and oxygen saturation in old and young adults with near-infrared spectroscopy*. J Biomed Opt, 2012. **17**(8): p. 081406-1.
 152. Matcher, S.J. and C.E. Cooper, *Absolute quantification of deoxyhaemoglobin concentration in tissue near infrared spectroscopy*. Phys. Med. Biol., 1994. **39**(6): p. 1295-1312.
 153. Boas, D.A., et al., *The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics*. Neuroimage, 2001. **13**(1): p. 76-90.
 154. Sultan, E., et al., *Accurate optical parameter extraction procedure for broadband near-infrared spectroscopy of brain matter*. J Biomed Opt, 2013. **18**(1): p. 17008.

155. Li, A., et al., *Assessing the spatial extent of breast tumor intrinsic optical contrast using ultrasound and diffuse optical spectroscopy*. Journal of Biomedical Optics, 2008. **13**(3): p. 1-8.
156. Franceschini, M.A., et al., *Assessment of infant brain development with frequency-domain near-infrared spectroscopy*. Pediatr Res, 2007. **61**(5 Pt 1): p. 546-51.
157. Wray, S., et al., *Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa 3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation*. Biochimica et Biophysica Acta, 1988. **933**: p. 184-192.
158. Habermehl, C., C.H. Schmitz, and J. Steinbrink, *Contrast enhanced high-resolution diffuse optical tomography of the human brain using ICG*. Optics Express, 2011. **19**(19): p. 18636-18644.
159. Saager, R.B., *Corrected near-infrared Spectroscopy, C-NIRS: An optical system for extracting hemodynamic signatures unique to the brain*. 2008, University of Rochester.
160. Franceschini, M.A., et al., *Diffuse optical imaging of the whole head*. J Biomed Opt, 2006. **11**(5): p. 054007.
161. Gagnon, L., et al., *Further improvement in reducing superficial contamination in NIRS using double short separation measurements*. Neuroimage, 2014. **85 Pt 1**: p. 127-35.
162. Kirilina, E., et al., *Identifying and quantifying main components of physiological noise in functional near infrared spectroscopy on the prefrontal cortex*. Front Hum Neurosci, 2013. **7**(864): p. 864.
163. Musgrove, C.H., *Issues Related to the Forward Problem for Endoscopic Near-Infrared Diffuse Optical Tomography*. 2005, Oklahoma State University.
164. Zhao, H.J., et al., *Maps of optical differential pathlength factor of human adult forehead, somatosensory motor and occipital regions at multi-wavelengths in NIR*. Physics in Medicine and Biology, 2002. **47**(12): p. 2075-2093.
165. Spichtig, S., *Multi-Distance and Multi-Frequency Frequency-Domain Near-Infrared Spectroscopy: Characterization and Application*. 2010, Swiss Federal Institute of Technology Zurich.

-
166. Kopton, I.M. and P. Kenning, *Near-infrared spectroscopy (NIRS) as a new tool for neuroeconomic research*. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2014. **8**(549): p. 1-13.
 167. Zhang, Y., et al., *A New Approach to Separate Haemodynamic Signals for Brain-Computer Interface Using Independent Component Analysis and Least Squares*. *Journal of Spectroscopy*, 2013. **6**(950302): p. 1-9.
 168. Wolf, M., et al., *Review: A review of near infrared spectroscopy for term and preterm newborns*. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 2012. **20**(1): p. 43.
 169. Ellerby, G.E., et al., *Validation of a spectroscopic sensor for the continuous, noninvasive measurement of muscle oxygen saturation and pH*. *Physiol Meas*, 2013. **34**(8): p. 859-71.
 170. Ferrari, M. and V. Quaresima, *A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application*. *Neuroimage*, 2012. **63**(2): p. 921-35.
 171. Strangman, G., D.A. Boas, and J.P. Sutton, *Non-invasive neuroimaging using near-infrared light*. *Biological Psychiatry*, 2002. **52**(7): p. 679-693.
 172. Franceschini, M.A., S. Fantini, and L.A. Paunescu, *Influence of a superficial layer in the quantitative spectroscopic study of strongly scattering media*. *Appl. Opt.*, 1998. **37**(31): p. 7447-7458.
 173. Suzuki, S., et al. *A Tissue Oxygenation Monitor using NIR Spatially Resolved Spectroscopy*. 1999.
 174. Strangmann, G., M. Franceschini, and D.A. Boas, *Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters*. *Neurol*, 2003. **18**(4): p. 865-879.
 175. Patterson, M.S., B. Chance, and B.C. Wilson, *Time resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties*. *Appl Opt*, 1989. **28**(12): p. 2331-6.
 176. Zhang, X., *Instrumentation in Diffuse Optical Imaging*. *Photonics*, 2014. **1**(1): p. 9-32.
 177. Liu, J.-M., *Photonic Device*. 2005: Cambridge University Press.
 178. Eichler, H.J. and J. Eichler, *Laser: Bauformen, Strahlführung, Anwendungen - Kapitel 10*. 7. ed. 2010: Springer.

179. Saleh, B.E.A. and M.C. Teich, *Grundlagen der Photonik - Kapitel 17*. 2. ed. 2008: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 817-896.
180. Tietze, U. and C. Schenk, *Halbleiter-Schaltungstechnik*. 2002: Springer.
181. OSRAM, *Silizium-PIN-Fotodiode - BP104s*. 2005.
182. Roithner, *LAPD-1-09-17-LCC*. 2012.
183. Luppá, P.B. and J. Martin, *POCT - Patientennahe Labordiagnostik 2012*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. p. 79-99.
184. Malley, W.J., *Clinical Blood Gases: Assessment & Intervention*. 2. ed. 2004: Saunders.
185. Clinical_Laboratories, *IL GEM 3000 AND 682 CO-OXIMETER*. Duke University Health System.
186. Czeslik, C., H. Seemann, and R. Winter, *Basiswissen Physikalische Chemie*. 4. aktualisierte Auflage ed. 2010, Wiesbaden: Vieweg+Teubner.
187. Günzler, H., et al., *Analytiker-Taschenbuch 21*. 2000: Springer Berlin.
188. Hertel, I.V. and C.-P. Schulz, *Moleküle und Photonen – Spektroskopie und Streuphysik*, in *Atome, Moleküle und optische Physik*. 2010. p. 247.
189. Günzler, H. and H.-U. Gremlich, *IR-Spektroskopie: Eine Einführung*. 2003, Wiley-VCH. p. 165-240.
190. Schwarz, H.R. and N. Köckler, *Numerische Mathematik*. 2009, Teuber. p. 274-300.
191. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Statistical Methods for Assessing Agreement between Two Methods of Clinical Measurement*. *Lancet*, 1986. **1**(8476): p. 307-310.
192. Bilic-Zulle, L., *Comparison of methods: Passing and Bablok regression*. *Biochemia Medica*, 2011: p. 49-52.
193. Ntziachristos, V., et al., *Concurrent MRI and diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. **97**(6): p. 2767-72.
194. Funane, T., et al., *Quantitative evaluation of deep and shallow tissue layers' contribution to fNIRS signal using multi-distance optodes and independent component analysis*. *Neuroimage*, 2014. **85 Pt 1**: p. 150-65.
195. Deschamps, A., et al., *Cerebral Oximetry Monitoring to Maintain Normal Cerebral Oxygen Saturation during High-risk Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Feasibility Trial*. *Anesthesiology*, 2016.

-
196. Chung, D.Y., et al., *Assessment of Noninvasive Regional Brain Oximetry in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome*. J Intensive Care Med, 2016.
 197. White, H. and A. Baker, *Continuous jugular venous oximetry in the neurointensive care unit--a brief review*. Can J Anaesth, 2002. **49**(6): p. 623-9.
 198. Colquhoun, D.A., et al., *Non-invasive estimation of jugular venous oxygen saturation: a comparison between near infrared spectroscopy and transcutaneous venous oximetry*. J Clin Monit Comput, 2012. **26**(6): p. 91-98
 199. Wang, L., S.L. Jacques, and L. Zheng, *MCML—Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 1995. **47**(2): p. 131-146.
 200. Nakamura, K., et al., *Estimation of partial optical path length in the brain in subject-specific head models for near-infrared spectroscopy*. Optical Review, 2016: p. 1-7.
 201. Song, Y.M., J.W. Li, and F.H. Cai, *Fast Perturbation Monte Carlo simulation for heterogeneous medium and its utilization in functional near-infrared spectroscopy*. Journal of Physics: Conference Series, 2016. **680**: p. 012019.
 202. Omatsu, T., et al., *Estimation of crosstalk in LED fNIRS by photon propagation Monte Carlo simulation*. 2015. **9792**: p. 97921H.
 203. Oakley, E., et al., *A new finite element approach for near real-time simulation of light propagation in locally advanced head and neck tumors*. Lasers Surg Med, 2015. **47**(1): p. 60-7.
 204. Wang, A., R. Lu, and L. Xie, *Finite element modeling of light propagation in turbid media under illumination of a continuous-wave beam*. Appl Opt, 2016. **55**(1): p. 95-103.
 205. Almajidy, R.K., et al., *Estimating the spatial resolution of fNIRS sensors for BCI purposes*. 2014. **8945**: p. 894504.
 206. Marquetand, C., *Photoplethysmographische Bestimmung der Hämoglobinkonzentration am Finger*, in *Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin*. 2015, Universität zu Lübeck. p. 56-66.

207. DURAN_Group_GmbH, *Schott technisdche Gläser - Physikalische und chemische Eigenschaften*. 1999.
208. Goncalves, C., J. Coutinho, and I. Marrucho, *Poly(Lactic Acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications - 8 Optical Properties*. 2010, John Wiley & Sons, Inc. p. 97-111.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Applikationsort der entwickelten Sensorik (Sinus sigmoideus)...	4
Abbildung 2-1: Methodische Gliederung der Arbeit.	12
Abbildung 2-2: Kategorisierung der thematischen Schwerpunkte.	13
Abbildung 3-1: Darstellung des Verlaufs der zerebralen venösen Gefäße [43].	15
Abbildung 3-2: Lage des Sinus sigmoideus in Bezug zum Schädelknochen [45]. Rotes Rechteck: Zielregion für die zu entwickelnde Sensorik. .	16
Abbildung 3-3: Zusammensetzung der anatomischen Zielregion (basiert auf [47-50]).	16
Abbildung 3-4: Autoregulation der Hirndurchblutung [58].	20
Abbildung 3-5: O ₂ -Bindungskurve (basiert auf [68]).	22
Abbildung 3-6: Vergleich S _{jv} O ₂ und Gewebesättigung detektiert mittels zerebraler Oxymetrie [72].	24
Abbildung 3-7: Wechselwirkungen zwischen Licht und biologischem Gewebe (basiert auf [77]).	27
Abbildung 3-8: Lambert-Beersches Gesetz.	27
Abbildung 3-9: (a) Absorptionsspektrum $\mu_a(\lambda)$ für Vollblut (Hkt = 45 %); HbO ₂ und HHb; (b) Detailansicht optisches Fenster [93].	33
Abbildung 3-10: (a) Reduzierter Streukoeffizient $\mu_s^{\prime}(\lambda)$ für Vollblut (Hkt = 45 %); (b) Anisotropie g für Vollblut (Hkt = 45 %) [93].	34
Abbildung 3-11: Absorptionskoeffizient $\mu_a(\lambda)$ von menschlichem Schädelknochen [94].	34
Abbildung 3-12: (a) Reduzierter Streukoeffizient $\mu_s^{\prime}(\lambda)$ des Schädelknochens; (b) Anisotropie g des Schädelknochens [94].	35
Abbildung 3-13: (a) Absorptionskoeffizient $\mu_a(\lambda)$ der Kopfschwarte; (b) Reduzierter Streukoeffizient $\mu_s^{\prime}(\lambda)$ der Kopfschwarte [95-97].	36
Abbildung 3-14: Skizze des grundsätzlichen Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbaus (basierend auf [102, 103]). (a) Messung der diffusen Reflexion (R _d) und der totalen Transmission (T _t), (b) Messung der kollimierten Transmission (T _k).	38
Abbildung 3-15: Photonenausbreitung – Monte-Carlo-Methode (basiert auf [141]).	44

Abbildung 3-16: Nahinfrarotspektroskopische Anwendungsprinzipien.	46
Abbildung 3-17: Aufbau CW-fNIRS System, basierend auf [176].	49
Abbildung 3-18: Relative Sensitivität von Si und InGaAs Photodioden [181, 182].	52
Abbildung 4-1: Festkörpermodell (Finite-Elemente-Methode).	65
Abbildung 4-2: Labormodell I (Finite-Elemente-Methode).	65
Abbildung 4-3: Festkörpermodell (Monte-Carlo-Methode).	67
Abbildung 4-4: Modellgeneration I (Skizze). Links: Draufsicht und Veranschaulichung der Photonenausbreitung. Rechts: Perspektivische Modelldarstellung inkl. geometrischer Randbedingungen.	73
Abbildung 4-5: Labormodell I. (a) Entwickelter Einsatz (Inlay) zur Positionierung der Glaskörper, (b) äußerer Glaskörper mit Verschlussplatte (Deckel), (c) Zwischenraum zwischen den Glaskörpern, (d) simuliertes Zielgefäß (aus Visualisierungsgründen komplett mit schwarzer Tinte gefüllt).	74
Abbildung 4-6: Labormodell I innerhalb der Blackbox. (a) Sensorgeneration I, (b) Labormodell I, (c) Rollenpumpe, (d) Destilliertes Wasser, (e) Phantomlösung I, (f) Auffangbehälter, (g) Magnetrührer, (h) Sensorgeneration I (bestückt).	75
Abbildung 4-7: Evaluierung der Schichtdicke der anatomischen Zielregion anhand von hochauflösenden CT-Datensätzen.	77
Abbildung 4-8: Anordnung der Komponenten des Perfusionskreislaufs (Labormodell II).	78
Abbildung 4-9: Passive Temperiereinheit.	79
Abbildung 4-10: Labormodell II – Perfusionskreislauf. (a) Blackbox, (b) Oxygenator inkl. Reservoir, (c) Spektrophotometriesystem (d) Pumpe, (e) Gaszufuhr, (f) Laptop, (g) Temperiereinheit.	80

Abbildung 4-11: Labormodell II innerhalb der Blackbox.	
(a) Umgebungsbedingungssensor, (b, e) Temperaturregelung,	
(c) Sensorgeneration II am Labormodell II,	
(d) weiterverarbeitende Hardware, (f) Glaskörperaufbau	
inklusive der Phantomlösungen I und II (Labormodell II),	
(g) Magnetrührer.	81
Abbildung 4-12: Sensorgeneration I – prinzipielle Skizze.....	84
Abbildung 4-13: Sensorgeneration I (unbestückt). Fixierung der optischen	
Komponenten (LEDs und PDs) zwischen Sensorlage 1 und 3.	
(a) Draufsicht, (b) Seitenansicht.	85
Abbildung 4-14: Skizze der Komponentenkonfiguration der	
Sensorgeneration II (NiSvO ₂ 1.0).	87
Abbildung 4-15: Sensorgeneration II – NiSvO ₂ 1.0.	
(a) Photodioden PD ₁₋₆ , (b) LED ₁₋₃ , (c) schwarze	
Neoprenschiicht, (d) flexible PCB, (e) Anschlusskabel.	88
Abbildung 4-16: Sensorgeneration III - NiSvO ₂ 2.0. Skizze des	
Gesamtsystems.....	89
Abbildung 4-17: Sensor- und Komponentenpositionierung Messphase I.	92
Abbildung 4-18: Messphase I. Skizze des Signalverlaufs und des	
berechneten Ergebnisparameters.	93
Abbildung 4-19: Festkörpermodell. Layer 1: Kopfschwarte, Layer 2:	
Schädelknochen, Layer 3: Zielgefäß.	94
Abbildung 4-20: Schema der Durchführung Validierung I.	96
Abbildung 4-21: Schema der Durchführung Validierung II.....	99
Abbildung 5-1: Simulation FEM: Lichtausbreitung im Festkörpermodell.	
(a) Lichtintensität nach der Applikation des Impulses, (b)	
Gesamtverteilung der Lichtintensität am Ende der	
Simulation. Höchste Lichtintensität rot, geringste	
Intensität blau.	110
Abbildung 5-2: Simulation FEM: Quantifizierung der Lichtausbreitung im	
Labormodell I bezogen auf: 1. die Positionierung des Sensors	
zur Ausrichtung des Gefäßes, 2. den Abstand der Detektoren	
von der Lichtquelle.	111

Abbildung 5-3: Simulation FEM: Lichtausbreitung im nachgebildeten Labormodell I. (a) Lichtintensität nach der Applikation des Impulses, (b) Gesamtverteilung der Lichtintensität am Ende der Simulation. Höchste Lichtintensität gelb, geringste Intensität blau.	112
Abbildung 5-4: Simulation FEM: Quantifizierung der Lichtausbreitung in Bezug auf die Detektionsrichtung im nachgebildeten Labormodell I. Horizontal (Sphärisch) und vertikal (Linear).	113
Abbildung 5-5: Simulation MCM: Eindringtiefen im Festkörpermodell. (a) Abstand 6 mm zur Lichtquelle, (b) Abstand 24 mm zur Lichtquelle. Höchste Lichtintensität rot, geringste Intensität blau.	115
Abbildung 5-6: Anatomisches Präparat der Zielregion.	121
Abbildung 5-7: Messphase I - Signalverlauf über die Zeit. Einstrom der Perfusionslösung I im Labormodell I, Detektion mit der Sensorgeneration I. Hier abgebildet das Messsignal der Photodiode 3 in einem Abstand von 18 mm zur Lichtquelle. Verwendete Wellenlänge 808 nm. Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2) = 8 mm. (a) Messzelle gefüllt mit destilliertem Wasser, (b) Einstrom der Perfusionslösung I (Layer 3), (c) Messzelle mit Perfusionslösung I gefüllt.	125
Abbildung 5-8: Signaldifferenz Δ [V] durch den Einstrom der Perfusionslösung I in das Labormodell I ($P_1T_{1-2}M_{1-10}$), 8 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2). n = 10 Messungen pro Wellenlänge.	126
Abbildung 5-9: Signaldifferenz Δ [V] durch den Einstrom der Perfusionslösung I in das Labormodell I ($P_1T_{3+4}M_{1-10}$), 13 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2). n = 10 Messungen pro Wellenlänge.	127
Abbildung 5-10: Signaldifferenz Δ [V] durch den Einstrom der Perfusionslösung I in das Labormodell I ($P_1T_{5+6}M_{1-10}$), 20 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2). n = 10 Messungen pro Wellenlänge.	127

Abbildung 5-11: Gegenüberstellung Festkörperphantom und Labormodell I. Signaldifferenz Δ [V] durch den Einstrom der Perfusionslösung I ($P_1T_{3+7}M_{1-10}$). 13 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2). Verwendete Wellenlänge 770 nm. $n = 10$ Messungen pro Wellenlänge.	128
Abbildung 5-12: Gegenüberstellung Festkörperphantom und Labormodell I. Signaldifferenz Δ [V] durch den Einstrom der Perfusionslösung I ($P_1T_{4+8}M_{1-10}$). 13 mm Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer 1+2). Verwendete Wellenlänge 808 nm. $n = 10$ Messungen pro Wellenlänge.	129
Abbildung 5-13: Daten der online Referenz (Spektrophotometrie-Einheit) beispielhaft für den Messzyklus ($PL_{1-3}, P_2V_1T_1M_5$). Extrahierte Wellenlängen 770 nm (gestrichelte Linie), 808 nm (durchgezogene Linie) und 850 nm (gepunktete Linie). Signaleinbruch durch Probenentnahme der diskontinuierlichen Referenz.	132
Abbildung 5-14: Sensorsignale (Sensorgeneration II) beispielhaft für den Messzyklus ($PL_{1-3}, P_2V_1T_1M_5$) und Photodiode PD_3 (18 mm Abstand zur Lichtquelle). Abstand zwischen Sensor und Zielgefäß (Layer1+2) 10 mm. 770 nm (gestrichelte Linie), 808 nm (durchgezogene Linie) und 850 nm (gepunktete Linie).....	132
Abbildung 5-15: Sensorsignale für 770 nm der Messungen $P_2V_1T_1M_{1-10}$. Berechnet nach Gleichung 4.1.	133
Abbildung 5-16: Sensorsignal Validierung II ($P_2V_2M_{11}$) berechnet anhand von Gleichung 4.2.....	138
Abbildung 5-17: Kalibrierungsmessungen (Kal_{1-5}). Gegenüberstellung RefsO ₂ [%] und Sensorsignal [V] inklusive der berechneten Regressionsgerade. Basierend auf $n = 40$ Datenwerten ($n = 5$ Messungen, 4 Plateaus pro Messung, 2 Messwerte pro Plateau).	139

Abbildung 5-18: Gegenüberstellung Sensor sO_2 (SsO_2) und Referenz sO_2 ($RefsO_2$). Basierend auf $n = 200$ Datenwerten ($n = 25$ Messungen, 4 Plateaus pro Messung, 2 Messwerte pro Plateau).....	140
Abbildung 5-19: Bland-Altman-Diagramm $RefsO_2$ und SsO_2 . Basierend auf $n = 200$ Datenwerten ($n = 25$ Messungen, 4 Plateaus pro Messung, 2 Messwerte pro Plateau).....	141
Abbildung 5-20: $NiSvO_2$ 2.0 inklusive Anschlussadapter.....	144
Abbildung 5-21: Sensorgeneration III. (a) Hardwareplatine (rechts), Mikroprozessorplatine (links), (b) Analog-Digital-Konverter, (c) Bluetooth Modul, (d) Gehäuse und Akku.	145
Abbildung A - 1: Ulbrichtkugel-Aufbau.....	XLIV
Abbildung A - 2: Laborplatine(links, Generation 1); Professionell gefertigte Hardwareplatine (rechts, Generationen 2-3).	XLIX
Abbildung A - 3: (a) LED-Treiber, (b) Photodiodenschaltung inkl. Filterung.	L
Abbildung A - 4: Stabilisierte Stromversorgung.	LI
Abbildung A - 5: Versuchsprotokoll.	LIV
Abbildung A - 6: Benutzeroberfläche der Software.....	LV

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Vergleich der Messverfahren zur Bestimmung der zerebralen Oxygenierung.....	3
Tabelle 1-2: Bewertung des gewählten Applikationsorts.....	5
Tabelle 3-1: Bestandteile des menschlichen Blutes [51].....	18
Tabelle 3-2: Hämoglobinarten [52].....	18
Tabelle 3-3: Bewertung alternativer Verfahren zur Detektion zerebraler Oxygenierungszustände.....	25
Tabelle 3-4: Parameter zur Berechnung der diffusen Reflexion.....	38
Tabelle 3-5: Parameter zur Berechnung der totalen Transmission.....	39
Tabelle 3-6: Parameter zur Berechnung der totalen Transmission.....	39
Tabelle 3-7: Eingangs- und Ausgangsparameter des Inverse Adding-Doubling (IAD) Algorithmus [105].....	41
Tabelle 3-8: Vergleich der Lichtquellenarten [74, 176, 178, 179].....	50
Tabelle 3-9: Gegenüberstellung verschiedener Detektorarten [177].....	51
Tabelle 3-10: Relevante Parameter der CO-Oxymetrie.....	55
Tabelle 3-11: Relevante Parameter der Blutgasanalytik.....	55
Tabelle 4-1: Generationsbezogene Vernetzung der Teilgebiete.....	61
Tabelle 4-2: Bestandteile der Phantom- und Perfusionslösungen.....	71
Tabelle 4-3: Zielparameter der Phantomlösungen I und II und Perfusionslösung I.....	71
Tabelle 4-4: Modellerweiterungen und methodisches Vorgehen zur Entwicklung von Labormodell II.....	76
Tabelle 4-5: Komponenten des Perfusionskreislaufs (Labormodell II).....	78
Tabelle 4-6: Kernkomponenten der Sensorgeneration I.....	85
Tabelle 4-7: Sensorkonfiguration und -komponenten der Sensorgeneration II.....	87
Tabelle 4-8: Komponenten NiSvO ₂ 2.0, Generation 3.....	90
Tabelle 4-9: Versuchsplanung Messphase I.....	92
Tabelle 4-10: Optische Eigenschaften (μ_a , μ_s und g) Festkörpermodell für 770 nm und 808 nm.....	94
Tabelle 4-11: Versuchsplan Validierung I. n = 90 Messungen.....	96
Tabelle 4-12: Analyseparameter der diskontinuierlichen Referenzmessung....	97
Tabelle 4-13: Versuchsplan Validierung II. n = 30 Messungen.....	98

Tabelle 4-14: Statistische Methoden zur Evaluierung der Phantomlösungen I und II (P ₁ T ₁₋₈ , P ₂ V ₁ T ₁₋₉ , P ₂ V ₂ T ₁₋₆) sowie der Perfusionslösung I (P ₁ T ₁₋₈).....	102
Tabelle 4-15: Statistische Methoden zur Evaluierung der Stabilität des Labormodells II.....	103
Tabelle 4-16: Statistische Methoden der Messphase I (P ₁ T ₁₋₈).	104
Tabelle 4-17: Statistische Methoden der Messphase II - Validierung I (P ₂ V ₁ T ₁₋₉).....	106
Tabelle 4-18: Statistische Methoden der Messphase II - Validierung II (Kal ₁₋₅ , P ₂ V ₂ T ₂₋₆).	107
Tabelle 5-1: Eindringtiefen im Festkörpermodell (Monte-Carlo-Methode).	114
Tabelle 5-2: Optische Eigenschaften (μ_a , μ_s und g) der Phantomlösungen I, II und der Perfusionslösung I abgebildet für 770 nm. Darstellung über Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s). N = Anzahl der Versuchstage.	119
Tabelle 5-3: Optische Eigenschaften (μ_a , μ_s und g) der Phantomlösungen I, II und der Perfusionslösung I abgebildet für 808 nm. Darstellung über Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s). N = Anzahl der Versuchstage.	119
Tabelle 5-4: Optische Eigenschaften (μ_a , μ_s und g) der Phantomlösungen I, II abgebildet für 850 nm. Perfusionslösung I (Layer 3) wurde für diese Wellenlänge nicht verwendet. Darstellung über Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s). N = Anzahl der Versuchstage.....	120
Tabelle 5-5: Abstand der Hautoberfläche zum Zielgefäß (Sinus sigmoideus). Darstellung über Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s).....	121
Tabelle 5-6: Praktische Evaluierung der Modellstabilität (Labormodell II und Perfusionslösung II). Jeweils Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s).	122
Tabelle 5-7: Signifikanzanalyse des Modellvergleichs.	129
Tabelle 5-8: Gesamtergebnisdarstellung der Validierungsmessungen P ₂ V ₁ M ₁₋₉₀ . P = Messphase, V = Validierung, T = Tag, M = Messung. Darstellung über Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s).....	134

Tabelle 5-9: Gegenüberstellung der Sauerstoffsättigungen der Referenzmessungen RefsO ₂ und der nach Gleichung 4.2 berechneten Sensorsignale (Sensorgeneration II). Messungen Kal ₁₋₅ , P ₂ V ₂ M ₆₋₃₀ . Darstellung über Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s).	138
Tabelle 5-10: Statistische Auswertparameter der Phase Validierung II.	141
Tabelle 6-1: Vergleich der Simulationsansätze.	151
Tabelle 6-2: Limitationen des entwickelten Labormodells I und II.	156
Tabelle 6-3: Vorteile des entwickelten Verfahrens.	160
Tabelle A- 1: Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbau, technische Daten.	XLIII
Tabelle A- 2: Lichtquelle SL1-VIS, technische Daten.	XLV
Tabelle A- 3: Spektrometer EPP2000-VIS, technische Daten.	XLV
Tabelle A- 4: Durchflussküvette, technische Daten.	XLV
Tabelle A- 5: ADC-NI 6259 USB, technische Daten.	XLVI
Tabelle A- 6: Generation 3.0, technische Daten.	XLVI
Tabelle A- 7: Labormodell I und II, technische Daten.	XLVIII
Tabelle A- 8: Stückliste der Hardwareplatine.	LII
Tabelle A- 9: Anforderungsprofil des Sensors.	LVIII

Formelverzeichnis

Gleichung (3.1).....	19
Gleichung (3.2).....	20
Gleichung (3.3).....	21
Gleichung (3.4).....	21
Gleichung (3.5).....	28
Gleichung (3.6).....	28
Gleichung (3.7).....	28
Gleichung (3.8).....	28
Gleichung (3.9).....	29
Gleichung (3.10).....	30
Gleichung (3.11).....	30
Gleichung (3.12).....	31
Gleichung (3.13).....	31
Gleichung (3.14).....	31
Gleichung (3.15).....	32
Gleichung (3.16).....	38
Gleichung (3.17).....	39
Gleichung (3.18).....	39
Gleichung (3.19).....	42
Gleichung (3.20).....	43
Gleichung (3.21).....	43
Gleichung (3.22).....	43
Gleichung (3.23).....	43
Gleichung (3.24).....	43
Gleichung (3.25).....	47
Gleichung (3.26).....	47
Gleichung (3.27).....	48
Gleichung (3.28).....	48
Gleichung (3.29).....	48
Gleichung (3.30).....	48
Gleichung (3.31).....	49

Gleichung (3.32).....	54
Gleichung (3.33).....	54
Gleichung (3.34).....	55
Gleichung (4.1).....	97
Gleichung (4.2).....	99
Gleichung (5.1).....	139

Anhang A – Technische Daten

Anhang A enthält die technischen Daten der im Rahmen der Arbeit verwendeten Komponenten, deren Darstellung nicht direkt in den einzelnen Kapiteln erfolgte.

A1 – Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbau

Tabelle A- 1: Doppel-Ulbrichtkugel-Aufbau, technische Daten.

Allgemeine Parameter		
Schichtdicke der Probe	2	mm
Wandstärke der Küvette	1.25	mm
Fokusbereich des Lasers	1	mm
Brechungsindex der Küvette	1.46	mm
Reflexionsgrad des Standards	0.784	808 nm
Reflexionskugel		
Kugeldurchmesser	50.8	mm
Reflexionsgrad der Oberfläche	0.92	
Durchmesser Eingangsport	6.35	mm
Durchmesser Ausgangsport (Probenport)	6.35	mm
Durchmesser Detektorport	12.7	mm
Reflexionskugel		
Kugeldurchmesser	50.8	mm
Reflexionsgrad der Oberfläche	0.92	
Durchmesser Eingangsport	6.35	mm
Durchmesser Ausgangsport (Probenport)	6.35	mm
Durchmesser Detektorport	12.7	mm

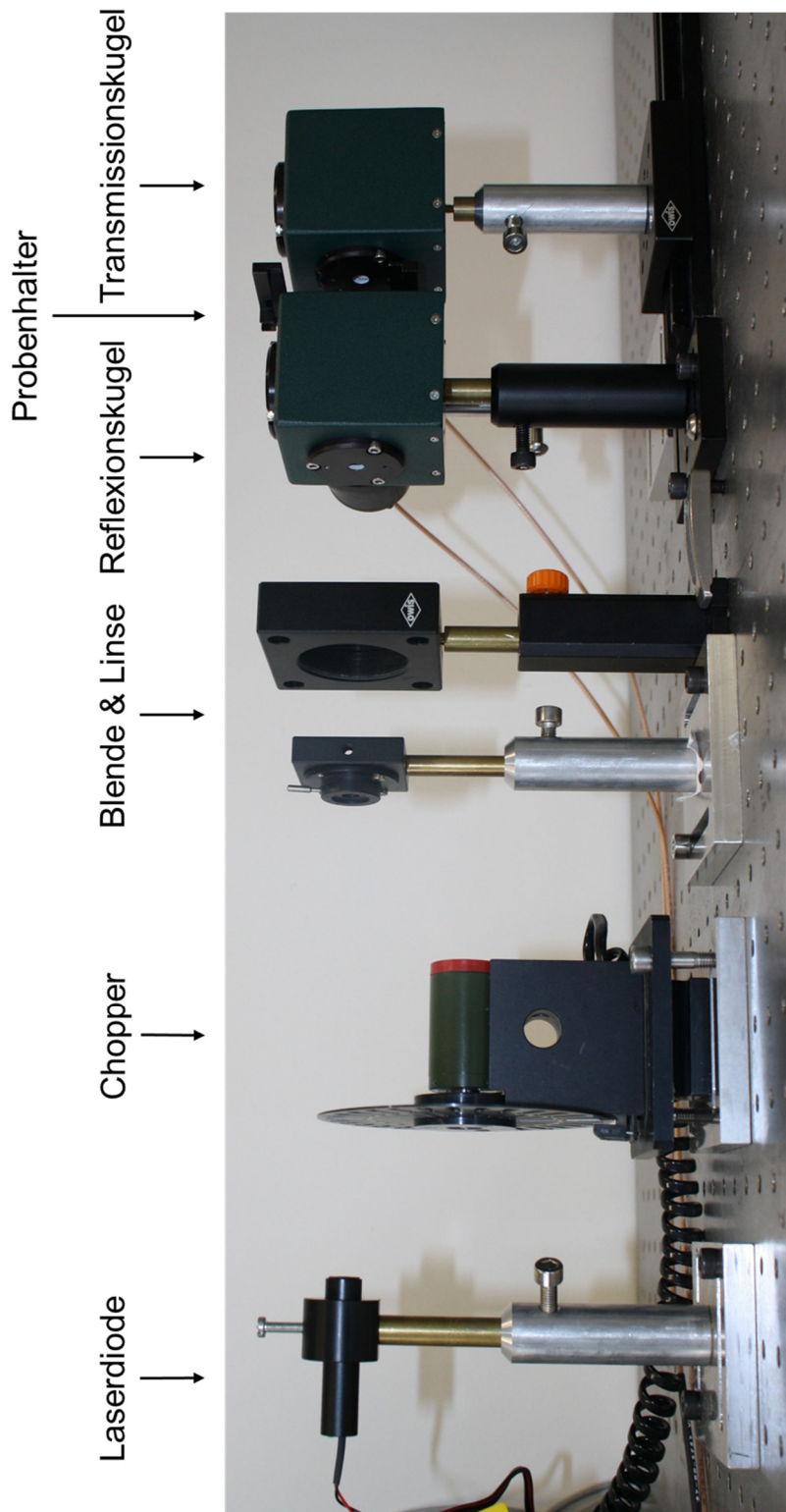


Abbildung A - 1: Ulbrichtkugel-Aufbau.

A2 – Spektrometereinheit

Tabelle A- 2: Lichtquelle SL1-VIS, technische Daten.

Lichtquelle: StellarNet Inc. SL1-VIS		
Zeitdauer zur Stabilisation	1	min
Ausgangsleistung	200	W·m ⁻²
Wellenlängenbereich	350 - 2200	nm

Tabelle A- 3: Spektrometer EPP2000-VIS, technische Daten.

Spektrometer: StellarNet Inc. EPP2000-VIS		
Dynamikbereich	2000:1	
Detektor	2048 Pixel CCD	
Wellenlängenbereich	200 - 1200	nm
Pixelgröße	12 • 200	µm
SNR	1000 : 1	
Digitalisierung	12	bit
Minimale Integrationszeit	1	ms
Software	SpectraWiz	

Tabelle A- 4: Durchflussküvette, technische Daten.

Küvette: Eigenbau		
Gehäusematerial	Edelstahl	
Schichtdicke Deckgläser	2 mm	mm
Transparenz Deckgläser 300 - 2500 nm [207]	> als 90 %	
Schichtdicke Probe	3	mm
Wellenlängenbereich	350 - 2200 nm	nm

A3 – Weiterverarbeitende Hardware

Tabelle A- 5: ADC-NI 6259 USB, technische Daten.

ADC - National Instruments NI 6259 USB		
Eingangskanäle	32	
Digitalisierung	16	bit
Samplerate	1.00	MS·s ⁻¹
Input	DC	
Rauschäquivalente Leistung	1·10 ⁻⁶	V
Ausgangskanäle	6	
Analogisierung	16	bit
Software	LabView	

Tabelle A- 6: Generation 3.0, technische Daten.

Generation 3.0		
Komponente	Wert	
ADC		
ADS1115 Auflösung	16	bit
ADS1115 Kanalanzahl	4	
Sparkfun RedBoard		
Mikrokontroller	ATmega 328	
Eingangsspannung	7-15	V
Digitale Kanäle	14	
Analoge Ausgänge	6	
Analoge Ausgangsspannung	0-5	V
Bluetooth-Einheit		
Frequenz	2.4	GHz
Eingangsspannung	3.3 - 6	V
Serielle Kommunikation	2400 – 115200	bps

Komponente	Wert	
Akku XTPower		
Kapazität	104000	mAh
Ausgangsspannung	5	V
Ausgangsstromstärke	2.1 / 1	A

A4 – Labormodell

Tabelle A- 7: Labormodell I und II, technische Daten.

Labormodell		
Transparenzbereich Bechergläser (DURAN) 770 - 850 nm [207]	99	%
Transparenzbereich Zielgefäß (PLA) 770 - 850 nm [208]	90	%
MS-Reglo Pump(maximale Flussrate)	35	ml·min ⁻¹
IKA-PA 20 Pumpe (maximale Flussrate)	5	l·min ⁻¹

Anhang B – Elektronische Schaltpläne

Nachfolgend werden die Schaltpläne und die gefertigten Platinen der NiSvO₂ Hardware zur Weiterverarbeitung der Sensorsignale, bis zur Weitergabe an die Analog-Digital-Wandler. Abbildung A – 2 stellt die Laborplatine (links, Generation 1) und die erweiterte, professionell gefertigte Hardware (rechts, Generation 2-3) dar.

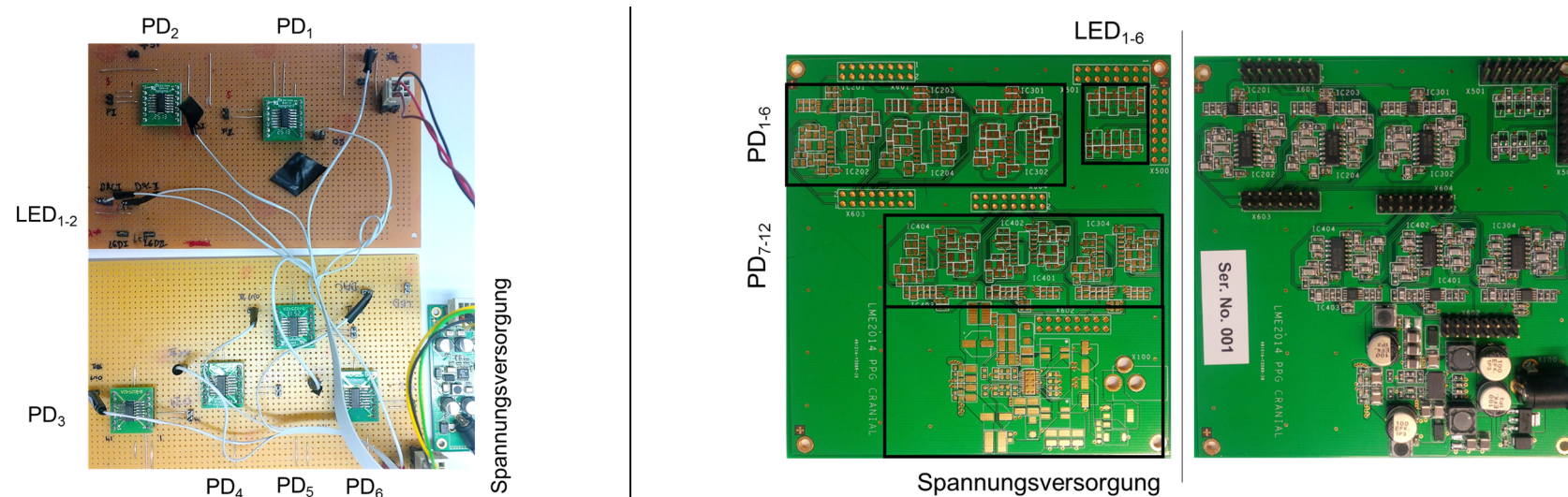
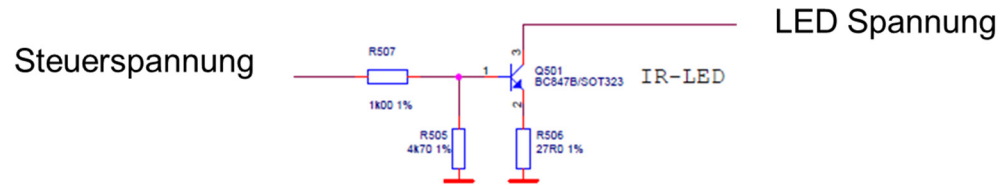


Abbildung A - 2: Laborplatine(links, Generation 1); Professionell gefertigte Hardwareplatine (rechts, Generationen 2-3).

Die beiden Platinenversionen basieren auf denselben elektronischen Schaltplänen für die Kernkomponenten: LED-Ansteuerung, PD-Signalaufnahme, -Filterung, -Weitergabe und Stromversorgung. In den nachfolgenden Darstellungen werden die Schaltpläne der Kernkomponenten dargestellt.

(a) LED-Treiber



(b) Photodiodeschaltung inkl. Filterung

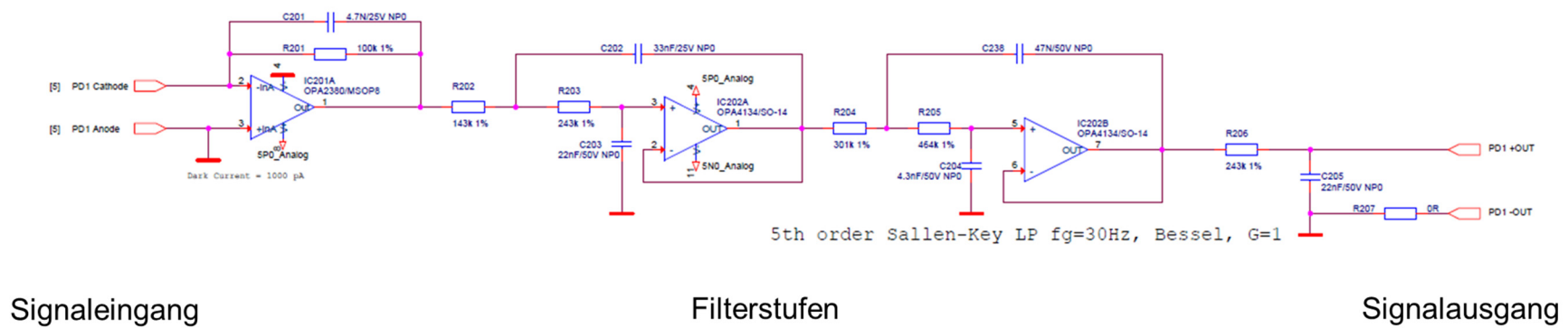


Abbildung A - 3: (a) LED-Treiber, (b) Photodiodeschaltung inkl. Filterung.

Der Einsatz dieses Schaltungsdesigns erfolgte für alle LEDs und Photodioden der verschiedenen Generationen.

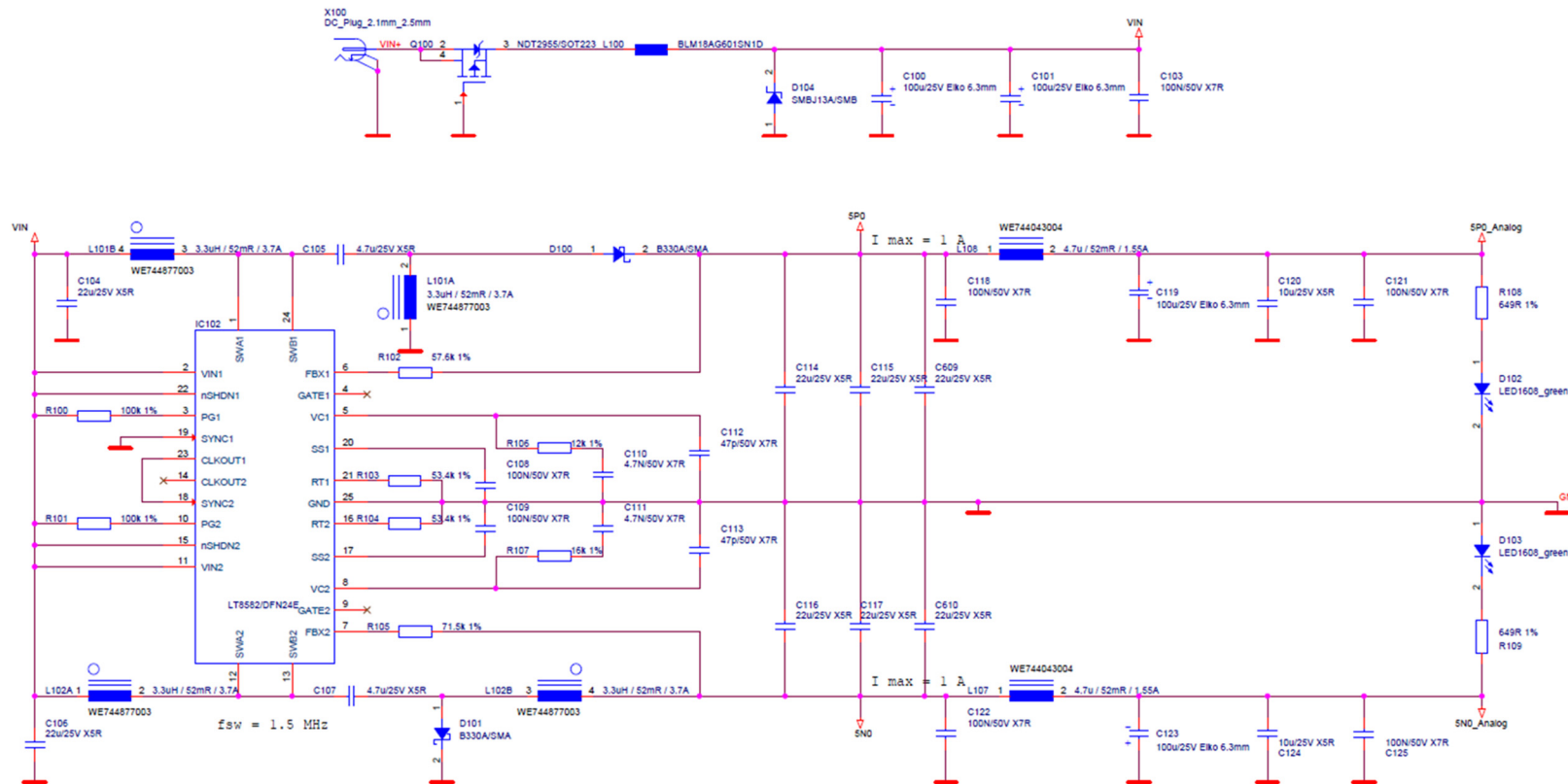


Abbildung A - 4: Stabilisierte Stromversorgung.

Die Auslegung Stromversorgung erfolgte anhand der Zielsetzung, eine möglichst konstante Spannung von 5 V an die Schaltung weiterzugeben. Dabei wurden die Schaltungen des Prototypenaufbaus (Abbildung A – 2, links) für die weiteren Generationen integriert.

Im Folgenden werden die verwendeten Bauteile der gefertigten Platine der Generationen 2 und 3 dargestellt:

Tabelle A- 8: Stückliste der Hardwareplatine.

Bezeichnung	Bauteil
Kondensator	100u/25V Elko 6.3mm
	100N/50V X7R
	22u/25V X5R
	4.7u/25V X5R
	4.7N/50V X7R
	47p/50V X7R
	10u/25V X5R
	4.7N/25V NP0
	33nF/25V NP0
	22nF/50V NP0
	4.3nF/50V NP0
	47N/50V NP0
	10u/6.3V X5R
Diode	B330A/SMA
	SMBJ13A/SMB
	VBPW34S
	VSMB3940X01-GS08
LED	LED1608_green
DC Konverter	LT8582/DFN24E
Operationsverstärker	OPA2380/MSOP8
	OPA4134/SO-14
Induktivität	BLM18AG601SN1D
Operationsverstärker	3.3uH / 52mR / 3.7A
	4.7u / 52mR / 1.55A
Transistor	NDT2955/SOT223
	BC847B/SOT323

Bezeichnung	Bauteil
	100k 1%
	57.6k 1%
	53.4k 1%
	71.5k 1%
	12k 1%
	16k 1%
	649R 1%
Widerstand	143k 1%
	243k 1%
	301k 1%
	464k 1%
	0R
	4k70 1%
	27R0 1%
	1k00 1%
Spannungsversorgung	DC_Plug_2.1mm_2.5mm
Sensoranschluss	MC34809

Anhang C – Versuchsprotokoll

Für die Validierungsphasen 1 und 2 wurde das im Folgenden dargestellte Versuchsprotokoll zur Dokumentation der Randbedingungen genutzt.

Versuchsdokumentation									
Datum	Versuchsnummer	Durchführender							
Ziel									
Materialien									
Optische Phantome					Blut				
	μ_a [mm ⁻¹]	μ_s [mm ⁻¹]	g	EK [ml]	NaCl [ml]	Natriumchlorid [ml]	Heparin [Einheiten]		
Layer 1+2									
Layer 4									
Konstante Parameter									
Temperatur Blut [°C]	Temperatur Box [°C]	Pumpengeschwindigkeit [rpm]							
EK Nummern									
EK1									
EK2									
EK3									
EK4									

Abbildung A - 5: Versuchsprotokoll.

Anhang D – Software

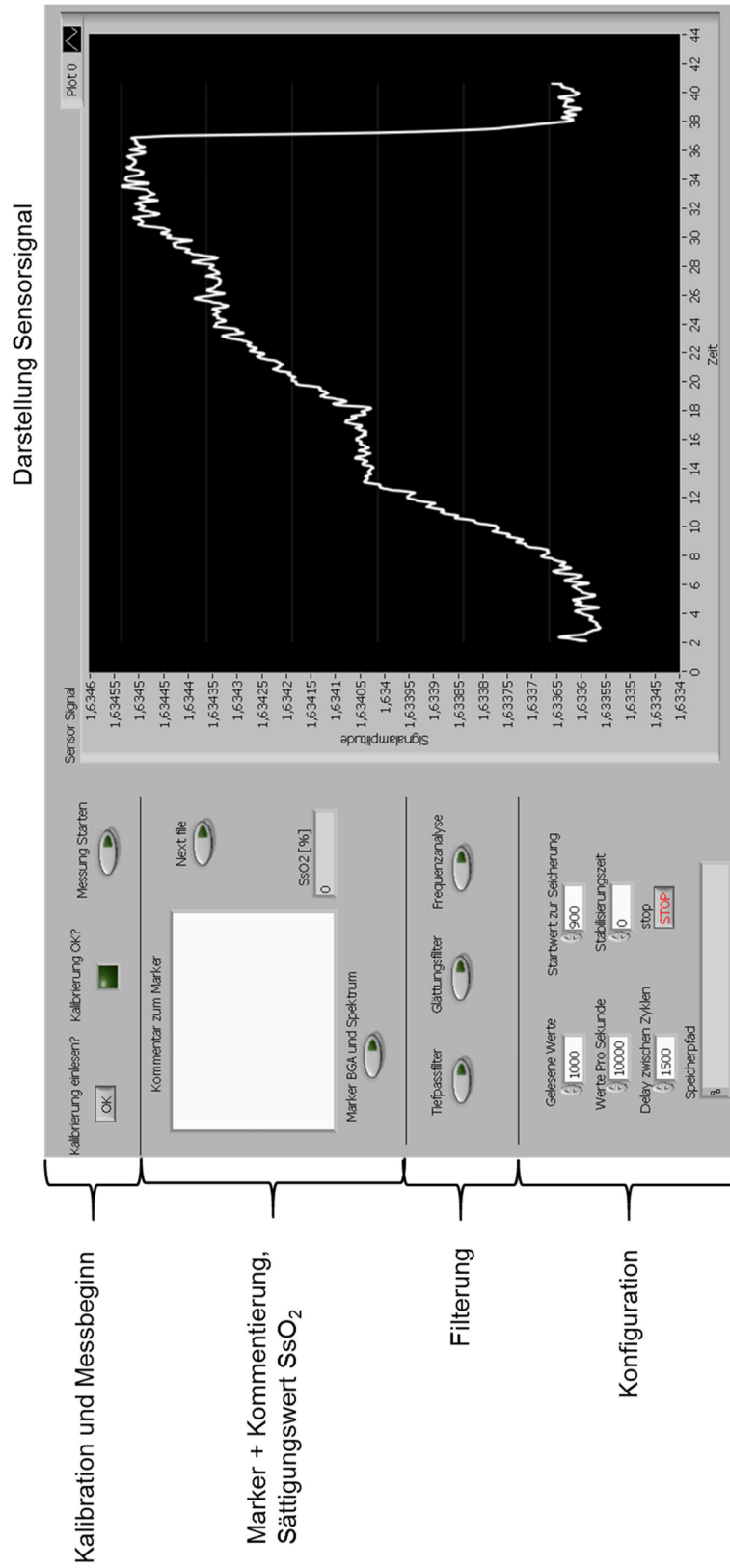


Abbildung A - 6: Benutzeroberfläche der Software.

Anhang E – Anforderungsprofil

Das Anforderungsprofil des Sensors beinhaltet zum einen die technologischen Kenngrößen der Sensorik selbst und zum anderen die Randbedingungen der Zielregion und des technologischen Verfahrens, die Auswirkungen auf die Gestaltung der Sensorik haben.

Die Kernanforderungen lassen sich bezogen auf die Sensorik (Hardwarekomponenten inkl. der Software) und die anatomischen Randbedingungen, sowie die Modellparameter unterscheiden (Tabelle A- 9).

Die geometrische Unterteilung der Zielregion (Layer 1-4) gibt aufbauend auf den Simulationsergebnissen (Finite-Elemente-Methode, Monte-Carlo-Methode) die Abstände zwischen den Lichtquellen und Detektoren (äquidistant 6-36 mm) zur Erfassung des Zielparameters (venöse Sauerstoffsättigung) im Sinus sigmoideus als zentrale Anforderung vor. Der Entwurf des Labormodells (Mehrschichtmodell, Flüssigphantome auf Intralipidbasis) basierte auf den anatomischen Anforderungen der Zielregion. Der Zielparameter, die venöse Sauerstoffsättigung im Bereich von 100 - 20 %, legte in Verbindung mit dem optischen Fenster im anatomischen Einsatzgebiet (600-1000 nm) die notwendigen Wellenlängen (770 nm, 808 nm, 850 nm) zur Berechnung dieses Parameters fest. Die Randbedingungen zur Handhabung (Einfachheit, Bedside-Monitoring-Fähigkeit), Tiefenlage des Zielgefäßes (8-18 mm), Wirtschaftlichkeit und Nicht-Invasivität bedingen den Einsatz nahinfrarotspektroskopischer Systeme (CW MD-fNIRS). Die venösen Flusseigenschaften (maximal geringer venöser Puls) und die Frequenzen, in denen sich das Signal klinisch relevant ändert (Im Minutenbereich) legen die Anforderungen an die Samplingrate (10 Hz) und das Filterdesign (Tiefpassfilter 5. Ordnung) fest. Sensorseitig sind die Randbedingungen bezüglich des Strahlenschutzes, der Biokompatibilität, der Flexibilität des Sensormaterials und der Abschirmung der Einzelkomponenten gegen Streulicht als Anforderung zum Machbarkeitsnachweis von entscheidender Bedeutung.

Die Festlegung der Anforderungen für das Design der Hard- und Software erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit unter funktionellen Gesichtspunkten, da der wissenschaftliche Nachweis der Machbarkeit (Detektion der Sauerstoffsättigung in einem definierten venösen Gefäß mit einer Genauigkeit von $\pm 3 \%$)

die zentrale Komponente bildete. Basierend auf den erzielten Ergebnissen umfassten die Anforderungen für die finale Sensorgeneration dennoch Produktmerkmale wie beispielsweise die drahtlose Signalübertragung (Bluetooth), die Umstellung der Software von LabVIEW auf Matlab/Arduino (C++), den Akkubetrieb für bis zu 10 Stunden, industriell gefertigte Sensoren mit Standardschnittstellen und den Ersatz der technischen Spezialkomponenten durch Standardbauteile.

Tabelle A- 9: Anforderungsprofil des Sensors.

	Anatomie	Physiologie	Geometrie	Technologie
Zielregion (Modell)	4-Schicht-System Layer 1: Kopfschwarte Layer 2: Schädelknochen Layer3: Zielgefäß Layer 4: Gehirn	Optische Eigen- schaften	4-Schicht-Sys- tem Layer 1: 4-8 mm Layer 2: 4-10 mm Layer 3: 5 mm Layer 4: In der Tiefe	Phantommodelle Optisches Fenster: 600-1000 nm
Zielparameter	Zielgefäß: Sinus sigmoideus	Zerebralvenöse Sau- erstoffsättigung Bereich: 100 – 20 %	--	Wellenlängen: 770 ,808, 850 nm

	Anatomie	Physiologie	Geometrie	Technologie
Physikalisches Verfahren	--	--	SDS von 6 - 36 mm	Nicht-Invasivität CW MD-fNIRS
Materialien	--	Biokompatibilität Hitzeentwicklung	--	Strahlungsgrenzwerte Shuntlichtschutz
Signal-charakteristik	Zielgefäß in 8-18 mm Tiefe	Keine Pulsation Kleine Änderungen im Minutenbereich	--	Tiefpassfilter Samplefrequenz im Hz Bereich
Umgebungsbedingungen	--	Bluttemperatur 36 °C Temperatur der Sensor-Umgebung 34 °C pH ca. 7,4 pCO ₂ ca. 30 mmHg Blutfluss ca. 300 ml·min ⁻¹	--	--

	Anatomie	Physiologie	Geometrie	Technologie
Messgenauigkeit	--	Venöse Sättigung $\pm 3\%$ Genauigkeit	--	--
Kernkomponenten	--	--	--	LEDs Photodioden ADC-Wandler Flexibles Sensormaterial
Software	--	--	--	LED Steuerung PD Signalerfassung Signalverarbeitung Signaldarstellung Speicherungs- Markierungsoptionen
Handhabung				Einfach Bedside Monitoring fähig

Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Hartmut Gehring für die Überlassung des hochinteressanten Themas, für das Vertrauen der selbstständigen Bearbeitung und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes danken. Ich danke ihm darüber hinaus für jede erdenkliche, hilfreiche Unterstützung und viele intensive Diskussionen in jeder Phase dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Thorsten M. Buzug für seinen fachlichen Rat während des gesamten Forschungsprojektes und die Eingliederung in das Institut für Medizintechnik.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ulrich G. Hofmann für seine Kooperationsbereitschaft und den fachlichen Austausch bedanken.

Großer Dank gebührt Prof. Dr. Ewald Konecny für die Begutachtung der Arbeit vor Einreichung.

Für die unermüdliche und professionelle Unterstützung in der Themenbearbeitung gilt mein Dank der gesamten Forschungsgruppe ARSMD und dem Team der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.

Lebenslauf



KLAAS RACKEBRANDT

Große Burgstraße 20, 23552 Lübeck | rackebrandt@imt.uni-luebeck.de | 017664026624

Persönliche Daten	Geburtstag:	17.01.1986
	Geburtsort:	Bremerhaven
	Familienstand:	verheiratet
	Nationalität:	Deutsch
Dissertation	Anfertigung der Dissertation	09.2015-03.2016
	Experimentelle Untersuchungen	09.2013-12.2015
	An der	
	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin	
	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck	
Berufliche Erfahrung	Wissenschaftlicher Mitarbeiter	Seit 05.2013
	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck	

	Wissenschaftlicher Mitarbeiter athrospec GmbH, Jena	02.2013-04.2013
	Entwicklungsingenieur Ferchau Engineering GmbH, Jena	01.2012-01.2013
Studium	Masterstudiengang Medizintechnik Abschluss: Hochschule Bremerhaven	21.10.2011 M.Sc., 1,38
	Diplomstudiengang Medizintechnik Abschluss: Hochschule Bremerhaven	15.12.2009 Dipl.-Ing. (FH), 1,2
Lehre	Medizinisches Qualitätsmanagement Medizinische Ingenieurwissenschaft (MIW) Universität zu Lübeck	Seit WS 2013/2014
	Projektmanagement Hochschule Bremen	Seit WS 2012/2013
	Wirtschaftsmathematik Wirtschafts- und Sozialakademie Bremen	2010-2012
	Finanzmathematik Hanze University of Applied Sciences Groningen	2011

Publikationsliste

Zeitschriftenbeiträge

- [EZ1] Calibration and evaluation of a continuous wave multi-distance NIRS system in simulated desaturation investigations
Biomedical Physics & Engineering Express.
K. Rackebrandt; H. Gehring
„eingereicht“
- [EZ2] Mimicking phantoms - two approaches for testing optical sensors
K. Rackebrandt; H. Gehring; M. Kinnunen; T. Myllylä; A. Bykov
Journal of the International Measurement Confederation
„eingereicht“
- [EZ3] Detection of the venous oxygen saturation in an oxygenation and perfusion model
Biomedical Physics & Engineering Express.
Volume 2. Issue 1. Pages 015013. 2016.
K. Rackebrandt; H. Gehring
DOI: [10.1088/2057-1976/2/1/015013](https://doi.org/10.1088/2057-1976/2/1/015013)
- [EZ4] Measuring different oxygenation levels in a blood perfusion model simulating the human head using NIRS
Preliminary results of model evaluation measurements
K. Rackebrandt; H. Gehring
Current Directions in Biomedical Engineering. Volume 1, Issue 1, Pages 371–375, ISSN (Online) 2364-5504,
DOI: [10.1515/cdbme-2015-0091](https://doi.org/10.1515/cdbme-2015-0091)

[EZ5] The oxygen content of the cerebral efferent vessels - First steps to a sensor design

K. Rackebrandt; H. Gehring

Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik

Volume 59 Track L

Issue s1, p. 832-835

ISSN (Online) 1862-178X, ISSN (Print) 0013-5585

DOI: [10.1515/bmt-2014-5011](https://doi.org/10.1515/bmt-2014-5011)

[EZ6] The oxygen content of the cerebral efferent vessels - Preliminary results of model evaluation measurements

K. Rackebrandt; H. Gehring

Student Conference Medical Engineering Science 2014 Proceedings

GRIN Publishing GmbH

<http://www.grin.com/en/e-book/268650/student-conference-medical-engineering-science-2014>

[EZ7] Collateral Tissue Damage by Several Types of Coagulation (Monopolar, Bipolar, Cold Plasma and Ultrasonic) in a Minimally Invasive, Perfused Liver Model

T. Carus; K. Rackebrandt

ISRN Surgery, Volume 2011

DOI: [10.5402/2011/518924/](https://doi.org/10.5402/2011/518924/)

Konferenzbeiträge

[Ek1] Poster, Vortrag - A MD-NIRS sensor for the detection of the venous oxygen saturation

K. Rackebrandt; H. Gehring

IAMPOV Symposium 2015 in Tokyo, Japan

-Kongresspreis im Bereich Technologie-

[EK2] Poster, Vortrag - A simulation model of perfusion and oxygenation for optical sensor evaluation

K. Rackebrandt; H. Gehring

IAMPOV Symposium 2015 in Tokyo, Japan

[EK3] Poster, Vortrag - Measuring different oxygenation levels in a blood perfusion model simulating the human head using NIRS

K. Rackebrandt; H. Gehring

BMT 2015, Lübeck

[EK4] Vortrag - The oxygen content of the cerebral efferent vessels - First steps to a sensor design

K. Rackebrandt; H. Gehring

BMT 2014, Hannover