

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. November 2011 (03.11.2011)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/134454 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61B 5/00 (2006.01) A61B 18/20 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2011/000419
- (22) Internationales Anmeldedatum:
16. April 2011 (16.04.2011)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2010 018 679.1
28. April 2010 (28.04.2010) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MEDIZINISCHES LASERZENTRUM LÜBECK GMBH [DE/DE]; Peter-Monnik-Weg 4, 23562 Lübeck (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BIRNGRUBER, Reginald [DE/DE]; Moltkestr. 36, 23564 Lübeck (DE). BRINKMANN, Ralf [DE/DE]; Venusberg 1, 23562 Lübeck (DE). HÜTTMANN, Gereon [DE/DE]; Moltke-
- strasse 26, 23564 Lübeck (DE). MÜLLER, Heike [DE/DE]; Hagenbeckallee 32a, 22527 Hamburg (DE).
- (74) Anwalt: LOBEMEIER, Martin, Landolf; c/o BOEHMERT & BOEHMERT, Niemannsweg 133, 24105 Kiel (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE WITH AN OCT SYSTEM FOR EXAMINING AND TREATING LIVING TISSUE BEING HEATED BY ABSORBING ELECTROMAGNETIC RADIATION

(54) Bezeichnung : VORRICHTUNG MIT OCT-SYSTEM ZUR UNTERSUCHUNG UND BEHANDLUNG LEBENDEN GEWEBES UNTER ERWÄRMUNG DURCH ABSORPTION ELEKTROMAGNETISCHER STRAHLUNG

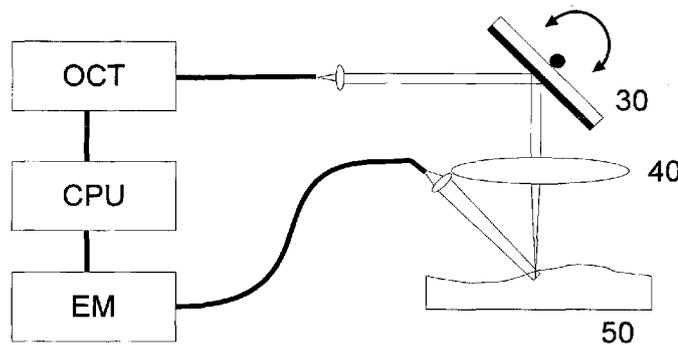


Fig. 3

(57) Abstract: A device for examining or treating living tissue by means of local heating of the tissue by absorbing electromagnetic radiation, with at least one radiation source emitting electromagnetic radiation, a control unit for controlling the irradiation parameters of the radiation source, and at least one FD-OCT apparatus with a light source emitting a measurement light for illuminating that tissue region in which the electromagnetic radiation is absorbed by the tissue, characterized by a computational unit for carrying out the following steps: determining the depth-resolved tissue velocity in the radiation direction of the measurement light at a predetermined measurement point of the tissue from the phase information from the FD-OCT interference light, integrating the established tissue velocity over time, differentiating the calculated time integral with respect to space, and displaying the spatial derivative as a function of space and time and/or feeding the spatial derivative as a function of space and time to an evaluation module and/or feeding the spatial derivative as a function of space and time to the control unit.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 2011/134454 A1



IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderun-
gen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

Vorrichtung zur Untersuchung oder zur Therapie lebenden Gewebes mittels lokaler Erwärmung des Gewebes durch Absorption elektromagnetischer Strahlung, mit wenigstens einer elektromagnetische Strahlung abgebenden Strahlungsquelle, einer Steuereinheit zur Steuerung der Bestrahlungsparameter der Strahlungsquelle und wenigstens einer FD-OCT-Einrichtung mit einer ein Messlicht abgebenden Lichtquelle zur Beleuchtung desjenigen Gewebebereichs, in dem die elektromagnetische Strahlung vom Gewebe absorbiert wird, gekennzeichnet durch eine Recheneinheit zum Ausführen der Schritte: Ermitteln der an einem vorbestimmten Messort des Gewebes in Einstrahlrichtung des Messlichts tiefenaufgelösten Gewebegeschwindigkeit aus der Phaseninformation des FD-OCT-Interferenzlichts, zeitliches Integrieren der ermittelten Gewebegeschwindigkeit, räumliches Differenzieren des berechneten Zeitintegrals, und Anzeigen der räumlichen Ableitung als Funktion von Ort und Zeit und/oder Zuführen der räumlichen Ableitung als Funktion von Ort und Zeit zu einem Bewertungsmodul und/oder Zuführen der räumlichen Ableitung als Funktion von Ort und Zeit zur Steuereinheit.

Vorrichtung mit OCT-System zur Untersuchung und Behandlung lebenden Gewebes unter Erwärmung durch Absorption elektromagnetischer Strahlung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Untersuchung und ggf. zur Therapie lebenden Gewebes mittels lokaler Erwärmung des Gewebes durch Absorption elektromagnetischer Strahlung, beispielsweise von Laserlicht oder Mikrowellenstrahlung. Die Erfindung betrifft ferner eine Vorrichtung zur Messung von Gewebeeigenschaften in Echtzeit. Die Erfindung betrifft überdies eine Vorrichtung zur Feedback-Dosimetriekontrolle der therapeutischen Strahlungsquelle.

Die Analyse der Expansion eines Absorbers und die damit emittierte Druckwelle nach Applikation eines kurzen Laserpulses ist in Sigrist M. W., „Laser Generation of Acoustic Waves in Liquids and Gases“, Journal of Applied Physics 60(7):R83-R121, 1986 beschrieben worden.

Auf dieser Grundlage entstand die optoakustische Temperaturmessung an der Retina, wie sie in der DE 101 35 944 C2 dargestellt ist. Dabei werden durch repetitive Bestrahlung mit kurzen Laserpulsen Druckwellen erzeugt, die sich durch das lebende Auge fortpflanzen und als Drucktransienten auf der Hornhaut mit einem Ultraschallsensor (z.B. Piezo-Element) erfasst werden können. Die Amplituden der Drucktransienten lassen beispielsweise den Rückschluss auf die Temperatur am Augenhintergrund zu – zumindest im Mittel über den bestrahlten Bereich, der den Ausgangspunkt der Druckwelle bildet.

Das Verfahren der DE 101 35 944 C2 ist echtzeitfähig und somit zur Steuerung der therapeutisch wirksamen Strahlungsquelle (hier: Laser) geeignet. Es ist jedoch nicht bildgebend (d.h. es erlaubt keine orts aufgelöste Messung), nicht kontaktlos und vor allem ist seine Anwendbarkeit auf das Regime der thermoelastischen Gewebeänderungen beschränkt. Kommt es zu persistenten Schäden, etwa zu Koagulationen oder Blasenbildung, dann sind die optoakustischen Signale grundsätzlich nicht mehr interpretierbar und zeigen typisch ein eher zufälliges Verhalten.

Um Gewebeveränderungen durch Absorption elektromagnetischer Strahlung vom Bereich der thermoelastischen Expansion bis hin zu beliebigen Gewebeschäden konsistent beobachten zu können, empfiehlt sich die Anwendung der bekannten Optischen Kohärenztomographie (Optical Coherence Tomography, OCT). Dieses Verfahren ist bildgebend, kontaktlos und heute sehr schnell durchführbar. Eine OCT-Messung (auch: A-Scan) erfolgt lokal dort, wohin man den Messlichtstrahl richtet, wobei das Messlicht in verschiedenen Tiefen der Probe zurückgestreut wird. Das wiederkehrende Messlicht wird mit einem Referenzlichtstrahl überlagert, und das gemessene Interferenzlicht erlaubt u. a. die Berechnung der Streustärkenverteilung entlang der Rückstreurichtung (gleich Einstrahlrichtung) des Messlichts. Typische Messtiefen von OCT-Systemen liegen zwischen 0,5 und 2 Millimeter. Der Messlichtstrahl kann mittels eines elektronischen Scanners seitlich abgelenkt und eine vorbestimmte Linie oder Fläche abtastend über die Probe geführt werden (auch: B-Scan). Man kann somit das Verhalten eines wählbaren Probenschnitts oder -volumens begrenzter Tiefe observieren, insbesondere eines lebenden Gewebes. Hauptanwendungen der OCT liegen deshalb in der Ophthalmologie, der Dermatologie und in der Endoskopie.

Die WO 01/80792 A2 lehrt deshalb, dass Reflektivitäts-Tiefenprofile einer biologischen Probe mit hoher Messgeschwindigkeit mittels OCT bestimmt und bewertet werden sollen, um Gewebeveränderungen durch Lasertherapie zu erkennen. Allerdings ist der WO 01/80792 A2 kein konkreter Hinweis darauf zu entnehmen, welche Gewebeparameter für die Untersuchung der Bestrahlungseffekte oder gar für die Steuerung der Therapiestrahlung relevant sind und wie man aus den gemessenen Profilen entsprechende Interpretationen oder Maßnahmen ableiten soll. Insofern lehrt die Druckschrift nur, die Therapiebestrahlung mit OCT-Messungen zu begleiten und überlässt es ganz dem Leser, die gemessenen Daten selbst zu beurteilen.

In Anbetracht der DE 101 35 944 C2 wendet man sich zu diesem Zweck den thermomechanischen Eigenschaften des lebenden Gewebes zu.

Das Bestimmen mechanischer Eigenschaften insbesondere mittels OCT-Messungen ist Gegenstand der OCT-Elastographie (OCE). Beispielsweise aus der Arbeit von Liang et al., „Optical micro-scale mapping of dynamic biomechanical tissue properties“, Vol. 16, No. 15, OPTICS EXPRESS, 11052 pp. (2008) geht ein Verfahren zur bildgebenden Bestimmung der biomechanischen Eigenschaften biologischer ex vivo Proben hervor, welches die mikroskopische, orts aufgelöste Bewegung der Proben bei mechanischer Anregung, etwa mittels Piezoelementen, untersucht. Dabei kann die Temperatur der Probe gezielt eingestellt werden. Die OCE lässt die Probe unverändert (zerstörungsfreies Messen) und ist auf eine genaue Kontrolle der mechanischen Erregung angewiesen.

Die OCE eignet sich nur bedingt zur Messung an einem lebenden Patienten, da dann unvermeidliche Eigenbewegungen auftreten und zudem die kontrollierte mechanische Erregung nicht immer direkt am Zielgewebe vorgenommen werden kann (s. z. B. WO 2007/059292 A2, wo allerdings kein OCT, sondern ein Laser-Velocimeter an reflektierenden Flächen benutzt wird, um die Antwort auf mechanische Anregungen zu messen).

Die Arbeit von Liang et al. gibt zwei wertvolle Hinweise: zum einen soll man sich die messbaren OCT-Phasen ansehen, um die lokalen Gewebewebungen festzustellen, und zum zweiten wird zur Phasenmessung die Verwendung eines Spectral Domain oder auch Fourier Domain (FD-) OCT empfohlen.

Beispielsweise geht aus der DE 43 09 056 A1 ein FD-OCT hervor. Dabei wird Licht aus einer kurzkohärenten Lichtquelle in der Probe in einer Ebene mit Abstand z zu einer Referenzebene ($z=0$) gestreut und mit zurück gestreutem Licht aus der Referenzebene überlagert. Es kommt so zu konstruktiver oder destruktiver Interferenz für einen beliebigen, festen Abstand z der Ebenen je nachdem, welche der eingestrahnten Wellenlängen λ man betrachtet. Bei Verwendung kurzkohärenten (breitbandigen) Lichts, z.B. aus einer Superlumineszenzdiode, wird das Interferenzlicht spektral zerlegt und üblicherweise auf eine Sensorzeile oder eine vergleichbare Vorrichtung abgebildet. Dies erlaubt das Messen der Verteilung $I(k)$, $k=2\pi/\lambda$ als räumliche Verteilung auf der Sensorzeile. Die Fouriertransformation dieser Verteilung führt auf das tiefenabhängige Streuvermögen $S(z)$.

Neben dieser als Spektralradar bezeichneten Ausführung beruht eine weitere Ausführungsform der FD-OCT, die auch Swept-Source OCT (SS-OCT) genannt wird, auf einem schnell durchstimmbaren Laser mit einem Photodetektor, der den spektralen Verlauf der Interferenz am Ausgang des Interferometers misst.

Die Arbeit von Vakoc et al. „Real-time microscopic visualization of tissue response to laser thermal therapy”. J. Biomed. Opt., Vol. 12(2), p. 020501-1 (2007) stellt schließlich den nächstkommenden Stand der Technik dar. Sie demonstriert insbesondere die Messbarkeit von Gewebegeschwindigkeiten aus dem Phasensignal einer FD-OCT unter gleichzeitiger Absorption von Laserstrahlung. Die gezielte lokale Erwärmung führt zur Denaturierung von ex vivo Gewebe, und die Korrelation zwischen dem OCT-Phasensignal und der Schädigungstiefe wird anhand histologischer Befunde für verschiedene Expositionszeiten belegt. Die Messung der OCT-Phasen ist dabei in Echtzeit durchführbar.

Dies bestätigt, dass der Fortschritt einer Bearbeitung biologischen Gewebes durch Absorption elektromagnetischer Strahlung prinzipiell anhand der messbaren Phasendaten eines FD-OCT beobachtet werden kann.

Offen bleiben auch bei Vakoc et al. die Fragen nach der Behandlung von Eigenbewegungen bei der in vivo Anwendung sowie nach einer geeigneten Observablen, anhand derer thermoelastische von persistenten Gewebeexpansionen in Echtzeit – und eben nicht erst durch eine anschließende histologische Inspektion – unterschieden werden können.

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine Vorrichtung zur Untersuchung und ggf. Therapie lebenden Gewebes mittels Erwärmung durch Absorption elektromagnetischer Strahlung anzugeben, die thermomechanische Gewebefeffekte ermittelt und bei Bedarf die Strahlungsquelle auf der Basis der Messdaten steuert.

Die Aufgabe wird gelöst durch die Vorrichtung mit den Merkmalen von Anspruch 1. Die Unteransprüche geben vorteilhafte Ausgestaltungen an.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung umfasst eine elektromagnetische Strahlungsquelle (z.B. einen Laser, eine Blitzlampe, eine Mikrowellenquelle o. ä.) sowie eine Steuereinheit zur Kontrolle der Bestrahlungsparameter der Strahlungsquelle (insbesondere Intensität, Bestrahlungsdauer, Repetitionsrate, Pulsenergie, Leuchtstärke etc.). Die Vorrichtung weist ferner wenigstens eine FD-OCT-Einrichtung auf. Die wenigstens eine FD-OCT-Einrichtung umfasst eine polychromatische Lichtquelle, optische Komponenten zur Beleuchtung des Gewebes an vorbestimmten Messorten sowie zur Rückführung des von den Messorten wiederkehrenden Lichts in eine Messeinheit. In der ebenfalls zur FD-OCT-Einrichtung zählenden Messeinheit wird das wiederkehrende Licht mit einem Referenzlichtstrahl überlagert. Die Messeinheit umfasst einen Detektor, der die spektrale Intensitätsverteilung am Ausgang des Interferometers detektiert (typisch ein linearer Zeilensensor bei Spektralradar oder eine Photodiodenanordnung bei SS-OCT)

Weiterhin besitzt die erfindungsgemäße Vorrichtung eine Recheneinheit, die folgende Aufgaben ausführt:

- a. Auslesen der Messdaten wenigstens eines Detektors der wenigstens einen FD-OCT-Einrichtung für einen vorbestimmten Messort auf der Probenoberfläche;
- b. Berechnen der Streustärken und Phasen aus den Sensordaten entlang der wenigstens einen Einstrahlrichtung des FD-OCT-Messlichts;
- c. Berechnen der lokalen Gewebegeschwindigkeiten entlang wenigstens einer Einstrahlrichtung aus den zuvor bestimmten Phasen;
- d. Wiederholen der Schritte a. bis c. in vorbestimmten Zeitabständen für denselben Messort;
- e. Integrieren der unter c. bestimmten lokalen Geschwindigkeiten über die Zeit durch Aufsummieren der unter c. bestimmten Daten über eine vorbestimmte Mehrzahl von Wiederholungen gemäß Schritt d.;
- f. Differenzieren der unter e. berechneten Integrale nach wenigstens einer Koordinate des die Orte der gemessenen Streustärken und Phasen indizierenden Koordinatensystems;

- g. Bereitstellen der nach Schritt f. berechneten Daten zur Ausgabe (z.B. auf einem Sichtgerät) und/oder zur Weiterbewertung und Entscheidung zur Ansteuerung der Kontrolleinheit der Strahlungsquelle.

Der letztgenannte Schritt g. wird weiter unten erläutert.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung geht – in ihrer einfachsten Ausgestaltung – also über Vakoc et al. insoweit hinaus, dass sie zusätzlich mindestens die Schritte e. und f. ausführt. Wenngleich dies zunächst Verfahrensschritte sind, ist die Implementation in eine Recheneinheit unumgänglich, da die Ausführbarkeit der später erläuterten Dosimetriekontrolle voraussetzt, dass die Berechnungen binnen Sekundenbruchteilen zu erfolgen haben. Ohne Automation wäre dies nicht möglich.

Die Erfindung erschließt eine neue Ebene der Messdateninterpretation, die nachfolgend im Detail erklärt werden soll. Aus dieser neuen Interpretation ergeben sich Erweiterungsoptionen der Vorrichtung, die ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung sind.

Die Erfindung wird auch anhand von Figuren erläutert. Dabei zeigt:

Fig. 1 ein Intensitätsbild der Streustärkenverteilung in der Netzhaut des Auges mit der RPE-Schicht, die durch eine weiße waagrechte Linie markiert ist, aufgezeichnet mit einem FD-OCT-Linienscan. Vertikale weiße Linien kennzeichnen ausgewählte Tiefenprofile;

Fig. 2 Plots verschiedener gemessener und berechneter Größen entlang der Tiefenachse für die ausgewählten Profile aus Fig. 1;

Fig. 3 eine Skizze der Vorrichtung umfassend eine FD-OCT-Einrichtung (OCT), eine elektromagnetische Strahlungsquelle (EM) zum Bestrahlen und lokalen Erwärmen einer Probe und eine Recheneinheit (CPU) sowie eine Ablenkeinrichtung für das FD-OCT-Messlicht;

Fig. 4 eine modifizierte Skizze der Vorrichtung aus Fig. 3, nunmehr ausgebildet zum Erfassen von drei linear unabhängigen Komponenten des lokalen Geschwindigkeitsfeldes in der erwärmten Probe.

Mit heutigen FD-OCT-Systemen ist ein A-Scan – die Aufzeichnung eines einzelnen Tiefenprofils für einen einzelnen Messort – innerhalb von 10 μs möglich. Die Tiefenauflösung der Messung liegt bei etwa 10 μm , und die Messtiefe eines FD-OCT beträgt typisch 500 – 1000 μm und ist auch abhängig von den Eigenschaften der Probe.

Fig. 1 zeigt ein typisches FD-OCT-Bild, das sich bei einer entlang der Oberfläche einer Retina geführten Messlichtbeleuchtung (Linien-Scan) ergibt. Dargestellt sind die messbaren Streustärken als Intensitätsplot, wobei hellere Pixel höhere Streustärken indizieren.

Das FD-OCT detektiert die spektrale Intensitätsverteilung des Interferenzlichts $I(k,t)$ (dabei ist $k = 2\pi/\lambda$ die Wellenzahl eines Messlichtanteils, t ist die Zeit). In Schritt b. wird diese Verteilung vorzugsweise komplex fouriertransformiert gemäß $\int I(k,t) \exp(ikz) dk$, und es ergibt sich die Streustärke $S(z,t)$ als Absolutbetrag und $\varphi(z,t)$ als Phase der Fourierkoeffizienten. Mit z wird hier die Ortskoordinate entlang der Einstrahl- bzw. Rückstreurichtung des Messlichts bezeichnet. Diese wird üblich senkrecht zur Gewebeoberfläche eingerichtet, doch dies ist nicht notwendig. Auch ein schräger Einfall des Messlichts kann zweckmäßig sein (s. etwa Fig. 4 und Erläuterungen dazu).

Es ist von der so genannten Doppler-OCT her bekannt, dass die Ableitung der Phase nach der Zeit ein Maß für die lokale Geschwindigkeitskomponente der Streuer in Richtung des Strahles ist, d.h. $d\varphi/dt \sim v(z,t)$. In der Praxis berechnet man anstelle des Differential- den Differenzenquotienten $\Delta\varphi/\Delta t$ mit einem nicht zu kleinen Δt , da es in der Messung zahlreiche Störquellen gibt, die ein statistischen Phasenrauschen nach sich ziehen. Wäre Δt zu klein, würde dieses informationslose Rauschen numerisch überbetont, d.h. das Signal-Rausch-Verhältnis wäre ungünstig. Andererseits darf Δt höchstens so groß sein, dass sich die optische Wegstrecke zum lokalen Streuer bei gegebener Wellenlänge (z.B. FD-OCT Weißlicht 820 ± 40 nm) und gegebener Geschwindigkeit während des Intervalls Δt um nicht mehr als die halbe

Wellenlänge (hier z.B. 410 nm) bewegt. Anderenfalls würden sich die Phasen um mehr als π ändern, was in der Messung aber nicht erkannt werden könnte. Es käme zu entsprechenden Fehleinschätzungen der Streugeschwindigkeiten. Somit existieren Werte t_{\min} und t_{\max} , für die $t_{\min} < \Delta t < t_{\max}$ gelten muss, um eine stabile Messung der Streugeschwindigkeit am Messort aus den Phasen vornehmen zu können. Dabei hängt t_{\min} von der konkreten Messvorrichtung, insbesondere von deren Rauschverhalten, ab, während sich t_{\max} an der mittleren Messlichtwellenlänge und an der maximal zu erwartenden Streugeschwindigkeit orientiert. Zur Reduktion des Messaufwandes (möglichst wenige A-Scans) wird man vorzugsweise Δt in der Nähe von t_{\max} wählen.

Beispielsweise für die Messung von Gewebegeschwindigkeiten bis hin zu 100 $\mu\text{m/s}$ reicht es aus, A-Scans in Zeitabständen von $\Delta t = 5$ ms durchzuführen und auszuwerten. Sind höhere Geschwindigkeiten zu erwarten, sollte man Δt verringern.

Bei der FD-OCT-Messung aus Fig. 1 werden Streustärken, Phasen und Gewebegeschwindigkeiten zu vorbestimmten Zeitschritten gemessen, während zugleich eine Laserbestrahlung stattfindet. Der bestrahlte Bereich ist mit einem breiten Pfeil (EM) gekennzeichnet. Zum Zeitpunkt des Entstehens von Fig. 1 ist bereits für etwa 500 ms eine Laserleistung von 94 mW appliziert worden. Die mit RPE gekennzeichnete weiße Linie markiert den Verlauf der RPE-Schicht, die bekanntlich einen Großteil des Laserlichts absorbiert. Zwei vertikale weiße Linien kennzeichnen ausgewählte Tiefenprofile 10 und 20, entlang derer die Messdaten genauer in Fig. 2 gezeigt werden. Dabei liegt das Tiefenprofil 10 im Zentrum der Lasereinstrahlung, hingegen das Tiefenprofil 20 außerhalb des beleuchteten Flecks.

In Fig. 2 a) und b) sind die Streustärken für die Profile 10 und 20 dargestellt. An diesen ist praktisch kein Unterschied auszumachen, d.h. es ist schwierig, zwischen bestrahltem und nicht bestrahltem Gewebe allein anhand der Streustärken zu unterscheiden.

Die Graphiken in Fig. 2 c) und d) zeigen die aus den Phasen bestimmten, instantanen Gewebegeschwindigkeiten für die Profile 10 und 20, respektive. Die Laserbestrahlung ist an

den deutlich höheren Geschwindigkeiten (bis hin zu $40 \mu\text{m/s}$) in Profil 10 ablesbar. Jedoch ist auch daran nicht abzulesen, in welcher Tiefe welcher Anteil der eingestrahnten Energie absorbiert wird. Das negative Vorzeichen der Geschwindigkeit besagt, dass sich das Gewebe auf die Ebene $z=0$ an der Retinaoberfläche zu bewegt. Es kommt der Einstrahlrichtung also entgegen, wie man dies durch die Expansion erwarten darf.

Die instantane Gewebegeschwindigkeit – berechnet durch Differenzbildung der Phasen zwischen zwei aufeinander folgenden A-Scans – ist gewöhnlich stochastisch verrauscht, enthält zudem Anteile zusätzlicher Oszillationen, wird bei lebendem Gewebe durch Eigenbewegungen beeinflusst und lässt keinen Unterschied erkennen zwischen elastischen und persistenten Effekten.

Demgegenüber ist das Zeitintegral, das im Folgenden als Verschiebungsfeld D bezeichnet wird, ein kaum verrauschter Mittelwert, wobei die Integration zugleich als Tiefpass wirkt. Das Verschiebungsfeld D ist nichts anderes als die tatsächliche Verschiebung von Streupunkten im Gewebe infolge der Absorption elektromagnetischer Strahlung als Funktion der Zeit und der Koordinate z in Einstrahlrichtung.

$D(z,t)$ ist im Prinzip ein Vektorfeld, doch nur die Vektorkomponente in z -Richtung ist messbar. Das Zeitintegral kann zwischen beliebigen Zeitpunkten gebildet werden. Bevorzugt wird man als Integrationsanfang eine Zeit vor oder bei Einsetzen der Absorptionsbestrahlung wählen und als Integrationsende gewöhnlich eine Zeit nach dem Abschalten der Strahlungsquelle.

In Fig. 2 e) und f) sind die z -Komponenten der Verschiebungsfelder in den Profilen 10 und 20, respektive, dargestellt. Dabei zeigt sich bereits eine steile Schulter in Fig. 2 e) in einer definierten Tiefe von etwa $200 \mu\text{m}$ unterhalb der Retinaoberfläche. Differenziert man beide Verschiebungen nach der Tiefenkoordinate z , wird der Unterschied zwischen bestrahltem und nicht bestrahltem Gewebe besonders augenfällig, wie die Graphiken Fig. 2 g) und h), respektive, zeigen. Eine senkrechte Linie markiert in allen Graphiken der Fig. 2 die Lage des Maximums aus Fig. 2 g).

Zu jedem Zeitpunkt t ist der Differenzenquotient $[D(z+\Delta z,t) - D(z,t)]/\Delta z$ die Abstandsänderung zweier Punkte, die sich ursprünglich im Abstand Δz zueinander befanden. Mithin folgt für infinitesimales Δz , dass die Ableitung dD/dz die lineare Gewebeexpansion, $\varepsilon(z,t) = dD(z,t)/dz$, angibt. Im Falle der rein thermoelastischen Expansion des Gewebes (reversible Expansion, keine Denaturierung o. ä.) lässt sich hieraus direkt auf die Temperaturerhöhung im Gewebe schließen.

$$(1) \quad \varepsilon(z,t) = \alpha_L(T) \Delta T$$

Dabei ist α_L der – im Allgemeinen auch temperaturabhängige – lineare thermische Expansionskoeffizient und ΔT der Temperaturanstieg. Für biologische Gewebe und auch für Wasser sind Expansionskoeffizienten bekannt. Sofern nur volumetrische Expansionskoeffizienten α_V bekannt sind, kann man sich mit der Näherung für isotrope Medien $\alpha_L \approx \alpha_V/3$ behelfen.

Soweit die im Gewebe durch Absorption elektromagnetischer Strahlung deponierte Energie nicht ausreicht, eine Veränderung des Gewebes herbeizuführen, erlaubt die erfindungsgemäße Vorrichtung unmittelbar die Messung der orts aufgelösten thermoelastischen Gewebeexpansion (oder –kontraktion) und mittelbar auch der tiefenaufgelösten Temperaturverteilung entlang einer Scanlinie in Einstrahlrichtung. Die so gewonnenen Daten stellen stets Momentaufnahmen zur Zeit t dar.

Vorteilhafterweise kann der Messlichtstrahl in an sich bekannter Weise über ein Gewebeareal ab rasternd geführt werden. Dies ermöglicht das Durchführen einer Vielzahl von A-Scans auf einem vorbestimmten Raster der Gewebefläche (B-Scan, entlang x- und y-Koordinatenachsen). Es ist bekannt, die Messdaten aller A-Scans zusammenzufassen und so ein dreidimensionales Abbild des Gewebes zu erhalten.

Ein Ausführungsbeispiel für eine erfindungsgemäße Vorrichtung zur Durchführung von B-Scans ist in Fig. 3 dargestellt. Das polychromatische Messlicht entstammt einer Lichtquelle,

die in der FD-OCT-Einrichtung (OCT) integriert ist. Es wird über eine Faser geführt, am Austrittsende kollimiert und auf einen periodisch schwenkbaren Ablenkspiegel (30) gelenkt. Dieser lenkt das Messlicht auf eine abbildende Optik (40), die es auf die Probenoberfläche (50) fokussiert. Der Fokus läuft über die Probe (50) während der Bewegung des Ablenkspiegels (30). Die FD-OCT-Einrichtung (OCT) umfasst zudem die Mittel zur Überlagerung des von der Probe zurück gestreuten Lichts mit einem Referenzlichtstrahl und zur Detektion des Interferenzlichts nach dem Stand der Technik. Die Messdaten der FD-OCT-Einrichtung (OCT) werden über eine in Fig. 1 angedeutete Datenleitung der Recheneinheit (CPU) zur Analyse und Aufzeichnung bereitgestellt. Die Recheneinheit (CPU) stellt beispielsweise die Messdaten für eine volle Periode der Bewegung des Ablenkspiegels (30) als B-Scan-Datensatz indiziert durch den Messort auf der Probe und die Zeit zusammen und speichert diesen nach der Fertigstellung. Sie berechnet Streustärken und Phasen aus den FD-OCT-Messdaten, bildet die Differenzen zwischen den Phasendaten aufeinander folgender B-Scans (zeitliches Differenzieren zur Berechnung der lokalen Geschwindigkeitskomponente), summiert diese Phasendifferenzen kumulativ auf (zeitliches Integrieren zur Berechnung der lokalen Verschiebungskomponente $D(x,y,z,t)$) und differenziert das jeweils aktualisierte Zeitintegral nach der Tiefenkoordinate. Die ebenfalls nach der Fertigstellung jedes B-Scans aktualisierte räumliche Ableitung beschreibt die lineare Expansion $\epsilon(x,y,z,t)$ der Probe (50) in Einstrahlrichtung als Funktion des Messortes auf der Probenoberfläche, der Tiefe in der Probe und der Zeit.

Weiterhin ist in Fig. 1 die elektromagnetische Strahlungsquelle (EM) dargestellt, deren Licht über eine eigene Faser geführt und separat auf die Probe eingestrahlt wird. Die Strahlungsquelle (EM) umfasst hier auch die Steuereinheit zur Kontrolle der Bestrahlungsparameter, die nach dem Stand der Technik gängig in baulicher Einheit mit der eigentlichen Lichtquelle vorliegt. Es ist in Fig. 1 eine Datenverbindung zwischen der Strahlungsquelle (EM) und der Recheneinheit (CPU) vorgesehen. Über diese Datenverbindung kann die Recheneinheit (CPU) die eingestellten Bestrahlungsparameter abfragen und/oder geänderte Bestrahlungsparameter vorgeben, mithin die Strahlungsquelle (EM) ansteuern.

Für die von der Strahlungsquelle (EM) emittierte Strahlung sind kaum Einschränkungen vorgesehen. Sie muss in der Probe (50, hier: lebendes Gewebe) nur absorbiert werden. Das gesamte elektromagnetische Spektrum unterhalb der Röntgenstrahlung kommt in Betracht. Gepulste oder cw-Bestrahlung sind möglich, ebenso kann mono- oder polychromatisches Licht verwendet werden. Insbesondere könnte sogar die FD-OCT-Messlichtstrahlung selbst zur Erwärmung des Gewebes dienen, wenn eine hohe Intensität eingestrahlt wird. Normalerweise ist die Intensität des FD-OCT-Messlichts zu gering, um das Gewebe nennenswert zu beeinflussen.

Die Einstrahlung elektromagnetischer Energie zur Erwärmung des Gewebes durch Absorption erfolgt für gewöhnlich zielgerichtet und auf einen kleinen Bereich (Spot) begrenzt. Dies gilt insbesondere für die Lasertherapie. Das somit interessierende Areal ist üblich auf eine Umgebung um diesen Spot begrenzt. Die erfindungsgemäße Vorrichtung weist daher bevorzugt einen Scanner zur Ablenkung des FD-OCT-Messlichts auf, der einen Scanbereich mit dem Spot als Zentrum besitzt. Dies könnte konstruktiv auch dadurch befördert werden, dass der Applikator für die zu absorbierende Strahlung starr mit dem Scanner verbunden ist, dem das Messlicht über die Lichtleiterfasern zugeführt wird. Alternativ kann der Scanner auch wellenlängenselektiv ausgebildet sein und das Messlicht in den Strahlengang des Therapiestrahls eingespiegelt werden, so dass er nur den Wellenlängenbereich der Messlichtstrahlung ablenkt, während die therapeutisch wirksame Strahlung (z.B. Mikrowellen) unabgelenkt den Scanner passiert.

Der Scanner kann ein Flächen- oder ein Linienscanner sein. Vorzugsweise wird ein Linienscanner dabei das Zentrum des Spots überstreichen.

Ein Mapping der Gewebeexpansion in z-Richtung $\partial D(x,y,z,t)/\partial z$ auf die Temperaturverteilung im lebenden Gewebe ist möglich, solange nur thermoelastische Bewegungen stattfinden. $\partial D/\partial z$ ist eine zur Beurteilung der Gewebeexpansion ausreichende Messgröße, solange die mikromechanische Isotropie des Gewebes unterstellt werden kann.

Vorteilhafterweise ist man nicht unbedingt auf die Isotropieannahme angewiesen. Da die bislang beschriebene, erfindungsgemäße Vorrichtung immer die Komponente des Verschiebungsfeldes entlang der Einstrahlrichtung misst, ist eine bevorzugte Ausgestaltung darin zu sehen, eine Mehrzahl von simultanen, nicht parallelen Messlichtstrahlen vorzusehen. Insbesondere kann man bei gleichzeitiger schräger Einstrahlung aus drei linear unabhängigen Richtungen auch drei linear unabhängige Komponenten des Verschiebungsfeldes vermessen.

Fig. 2 zeigt eine Ausgestaltung der Vorrichtung, bei der als einziger Unterschied zu Fig. 1 vorgesehen ist, dass das FD-OCT-Messlicht aus drei parallel gerichteten Fasern kollimiert austritt und auf den Ablenkspiegel trifft. Dabei sollen die drei Faserenden die Eckpunkte eines Dreiecks bilden. Licht aus jeder Faser gelangt so auf einen anderen Punkt der abbildenden Optik und wird zum Messort hin gebrochen. Effektiv werden die drei Messlichtstrahlen dann aus drei linear unabhängigen Richtungen auf jeden Messort eingestrahlt, und es bedarf dabei nur eines einzelnen Scanners, um alle Messlichtstrahlen gemeinsam über die Probe zu führen. Die unterschiedlichen Einstrahlrichtungen kann man alternativ auch durch die Verwendung dreier unterschiedlich zur Probe orientierter und so fixierter, Messlicht führender Fasern realisieren, die direkt auf die Probe einstrahlen (nicht dargestellt). Diese Strahlen stets zeitgleich über dasselbe Areal auf der Probe zu führen wäre jedoch aufwendiger. Es ist dabei nicht zwingend erforderlich, drei FD-OCT-Systeme parallel zu betreiben. Vielmehr kann man in einem festen Zeittakt das Messlicht zyklisch durch jede der drei Fasern leiten. Beispielsweise kann nach jedem abgeschlossenen B-Scan eine andere Faser aktiviert werden.

Auf die Verwendung von Fasern ist man nicht angewiesen, so dass das Vorgesagte nicht einschränkend aufgefasst werden soll. Bekanntlich kann man jeden fasergeführten optischen Aufbau auch ohne Fasern realisieren. Dies ist nur gewöhnlich unpraktisch.

Bei der FD-OCT-Messung aus drei linear unabhängigen Raumrichtungen ergeben sich einige Registrierungsschwierigkeiten, auf die an dieser Stelle hingewiesen werden soll. Zum einen erfasst man alle Messdaten a priori in einem schiefwinkligen Koordinatensystem. Zum anderen erfasst man einzelne Geschwindigkeitskomponenten stets zeitgleich entlang einer dieser Koordinatenachsen. Gewöhnlich wird man infolge der Diskretisierung der Abrasterung

durch die Messlicht-Scanner nur wenige Voxel des Probenvolumens haben, für die man zwei oder gar drei Komponenten des Geschwindigkeitsfeldes direkt misst. Und selbst dann werden die verschiedenen Komponenten auch noch zu verschiedenen Zeiten bestimmt. Man müsste einigen numerischen Aufwand betreiben, um das komplette Geschwindigkeitsfeld als Funktion von Ort und Zeit durch dreidimensionale Interpolation einigermaßen genau zu bestimmen. Zur Durchführung der Erfindung ist die Aufgabe glücklicherweise einfacher, da die Zeitintegration eine Interpolation entlang der Zeitachse unnötig macht. Bei der Ortsregistrierung sind Interpolationen (der Zeitintegrale, also der Verschiebungen) hingegen angebracht, und es ist zu beachten, dass nicht für alle Voxel der Probe alle drei Komponenten des Verschiebungsfeldes überhaupt vorliegen. Außerhalb eines Schnittvolumens, das von alle drei Tiefenscans durchsetzt wird, fehlen entsprechende Messdaten. Man sollte deshalb das interessierende Schnittvolumen ausreichend groß festlegen und die nicht darin befindlichen Messdaten aus der Auswertung entfernen.

Mit der Messung aller drei Komponenten des Verschiebungsfeldes kann auch für nicht-isotrope Proben die Divergenz des Verschiebungsfeldes $D(x,y,z,t)$ berechnet werden. Sie gibt die dreidimensionale Gewebeexpansion infolge der Absorption elektromagnetischer Strahlung an.

$$(2) \quad \varepsilon(x,y,z,t) = \operatorname{div} D(x,y,z,t) = \alpha_v(T) \Delta T$$

In der Physik hat die Divergenz eines Feldes die Bedeutung seiner Quellstärke. Sie ist invariant gegenüber Translationen des Feldes. Somit sind Eigenbewegungen des lebenden Gewebes insoweit aus der Messung eliminiert, wie sie das betrachtete Gewebe als Ganzes betreffen. Lediglich Expansionen, die beispielsweise auf Blutpuls in Kapillaren innerhalb des betrachteten Gewebes zurückgehen, werden immer noch erfasst. Sie zeichnen sich jedoch durch eine charakteristische Frequenz (ca. 1 Hz) aus und können als solche isoliert werden.

Das Zeitverhalten der Divergenz des Verschiebungsfeldes kann ebenfalls physikalisch interpretiert werden. Die nachfolgenden Aussagen gelten sowohl für die dreidimensionale als auch für die eingangs beschriebene eindimensionale Messung der Gewebeexpansion. Es wird

dabei erläutert, wie der Schritt g. der zu Beginn genannten Aufgaben der Recheneinheit zu bewerkstelligen ist.

Wird ein absorbierendes Volumen mit elektromagnetischer Strahlung beaufschlagt, so steigt seine Temperatur zunächst linear an. Ein Teil der eingestrahnten Energie wird durch Wärmediffusion in die Umgebung transportiert, sobald ein ausreichend hoher Temperaturgradient vorliegt, der einen effektiven Wärmetransport ermöglicht. Der Anstieg der Temperatur am Absorptionsort lässt dadurch bei Fortsetzung der Einstrahlung nach. Mit Hilfe der Wärmeleitungstheorie lässt sich der zeitliche Temperaturverlauf an einem unveränderten Absorbervolumen genau vorhersagen, wenn man (lokal) das Absorptionsvermögen und die Wärmediffusionskonstante kennt. Umgekehrt lassen sich beide Werte aus dem Zeitverlauf der gemessenen Temperaturverteilung berechnen, wenn man sicherstellt, dass keine irreversiblen Änderungen (z.B. Phasenübergänge, Denaturierungen) am Gewebe auftreten.

Wird die elektromagnetische Strahlung in einer Dosis in das Gewebe eingestrahlt, die für das Auslösen irreversibler Gewebeänderungen sicher nicht ausreicht, dann ist die zu messende Gewebeexpansion $\varepsilon = \text{div } D$ als Funktion der Zeit durch Anwendung von Gleichung (2) ein direktes Maß für den erzielten, tiefen- bzw. orts aufgelösten, dynamischen Temperaturanstieg und erlaubt über ein Wärmeleitungsmodell den Rückschluss auf das tiefen- bzw. orts aufgelöste Absorptionsvermögen sowie die Wärmediffusionskonstante.

Mit Hilfe dieser Gewebeparameter kann die Recheneinheit der erfindungsgemäßen Vorrichtung nun eine Vorhersage des Temperaturfeldes berechnen, das sich ergeben müsste, wenn die Leistung der Therapiestrahlung um ein vorbestimmtes Inkrement erhöht wird. Sie weist dann die Steuereinheit der Strahlungsquelle an, entsprechende Einstellungen zur Realisierung dieses Inkrements vorzunehmen (z.B. Intensitätssteigerung, Erhöhung der Pulsrate eines Pulslasers oder dergleichen). Nach dem Ende des folgende Scans der FD-OCT-Einrichtung erstellt die Recheneinheit ein Update von D , $\varepsilon = \text{div } D$ und des modellierten Temperaturfeldes und vergleicht letzteres mit der Vorhersage.

Liegen die Unterschiede zwischen ermittelter und vorhergesagter Temperaturverteilung innerhalb tolerabler Grenzen (bedingt durch Messunsicherheiten), so wird auf Basis der aktuellen Messung die nächste Vorhersage erstellt und der Steuereinrichtung ein weiterer Inkrement-Befehl erteilt. Zeigen sich hingegen Unterschiede in einem Ausmaß, das sich nicht mehr durch Messunsicherheiten erklären lässt, so ist davon auszugehen, dass im Gewebe zusätzliche Expansionen oder Kontraktionen durch Gewebeänderungen stattgefunden haben, insbesondere kommen hierfür Protein-Denaturierungen in Betracht. Zudem ändert das Gewebe dann lokal seine optischen Eigenschaften, insbesondere Streu- und Absorptionsvermögen, so dass das Einsetzen solcher Umwandlungen zu deutlichen Abweichungen von der – allein auf Wärmeleitung im inerten Medium basierenden – Vorhersage führen muss.

Das Auftreten solcher Abweichungen kann zum Anlass genommen werden, die Therapiebestrahlung abubrechen. Die Recheneinheit hat dabei nicht nur ein physikalisch – und nicht nur empirisch – begründetes Abbruchkriterium zur Verfügung, sondern überdies auch eine Momentaufnahme der Gewebeexpansion zum Zeitpunkt des Einsetzens der Gewebeänderung, die vorzugsweise sofort abgespeichert wird. Damit ist auch im Nachhinein noch eine genaue Analyse der erzielten Gewebeschäden möglich.

Für die Zwecke der Dosimetriekontrolle ist es ratsam, die therapeutische Strahlungsquelle zu Beginn der Bestrahlung auf Parameter einzustellen, die gewiss keine Schäden im Gewebe hervorrufen können. Erst wenn die Recheneinheit nach einer Startphase ausreichende Daten für eine stabile Temperaturmodellierung zur Verfügung hat, ist es sinnvoll, die therapeutisch wirksame Strahlungs-dosis schrittweise zu steigern. Das vorgenannte Inkrement soll also auch ausdrücklich den Fall gleich bleibender Bestrahlungsparameter im nächsten Zeitschritt einschließen. Das Inkrement der Leistung der Therapiestrahlung ist also größer oder gleich Null.

Die Realisierung bzw. Aktivierung der Dosimetriekontrolle wie zuvor beschrieben ist optional. Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann auch lediglich dazu verwendet werden, die zuvor genannten Gewebeparameter zu vermessen oder zu kartieren. Die Vorrichtung ist

somit ein Therapie- und ein Diagnosegerät. Die elektromagnetische Strahlungsquelle, deren Strahlung im lebenden Gewebe zum Zwecke der lokalen Erwärmung absorbiert wird, ist in beiden Anwendungen erforderlich, um die Energiedeposition präzise zu steuern. Es ist ein wichtiger Aspekt der Erfindung, dass diese Energiedeposition direkt in das vom FD-OCT-Scan überwachte Gebiet erfolgt.

Zum Abschluss soll noch auf eine Erweiterungsmöglichkeit der Erfindung hingewiesen werden. Diese betrifft den Fall der dreidimensionalen FD-OCT-Messung, wenn also alle drei Komponenten des Vektorfeldes $D(x,y,z,t)$ ermittelt werden. Wie bereits besprochen, wird diese Möglichkeit aufgrund der Registrierungsprobleme erfordern, dass man B-Scans vornimmt, um ein vorbestimmtes Schnittvolumen mit Tiefenscans zu durchsetzen. Man verfügt somit über ein vektorwertiges Datenfeld über einem dreidimensionalen Volumen. Dies ermöglicht die Berechnung der Rotation von D in diesem Volumen, also der Wirbelstärke des Verschiebungsfeldes.

Wirbel im Verschiebungsfeld D entsprechen lokalen Verdrehungen des Gewebes, wenn dieses unter Einwirkung der elektromagnetischen Strahlung expandiert. Solche Verdrehungen sind immer dann zu erwarten, wenn das Absorptionsvermögen des Gewebes lokal stark variiert und die Erwärmung benachbarter Bereiche unterschiedlich schnell erfolgt bei ansonsten gleicher Strahlungsleistung. Man wird insbesondere mit Wirbeln parallel zur Gewebeoberfläche rechnen können.

Das Bestimmen von $\text{rot } D$ stellt insbesondere für kurzzeitige Strahlungsexpositionen, bei denen Wärmediffusion noch keine Rolle spielt und $\text{div } D \sim \Delta T \sim t$ noch eine gute Näherung ist, eine Möglichkeit dar, das ortsaufgelöste Absorptionsvermögen des Gewebes (das z.B. in der Retina lateral variabel ist) zu untersuchen, wenn man mechanische Parameter wie Elastizitätsmodul oder Schermodul z.B. aus ex vivo Messungen kennt oder übertragen kann. Setzt man hingegen das Absorptionsvermögen als gegeben voraus (beispielsweise aus der weiter oben beschriebenen Beobachtung des Zeitverhaltens der Temperatur), so kann man in vivo Messungen eben dieser mikromechanischen Parameter dort vornehmen, wo starke Unterschiede in der Absorption dies gestatten.

Zusammenfassend lehrt die vorliegende Erfindung, Phaseninformationen eines FD-OCT-Systems aus einem Messgebiet in einem lebenden Gewebe, das während der Messung durch Absorption elektromagnetischer Strahlung lokal erwärmt wird, in lokale und instantane Gewebegeschwindigkeiten zu übersetzen, diese dann zeitlich zu integrieren, um ein Verschiebungsfeld zu berechnen, welches seinerseits danach räumlich zu differenzieren ist, um eine Observable – insbesondere die Gewebeexpansion oder die lokale Gewebeverdrehung – zu erhalten. Die erfindungswesentlichen Schritte sind nur rechnergestützt in der erforderlichen Geschwindigkeit durchführbar und somit notwendig in eine Vorrichtung zu integrieren.

Die Messung der Observablen erfolgt kontaktlos rein optisch. Die Observable ist frei von Translationen durch Eigenbewegungen der lebenden Probe im Messgebiet. Mit den Mitteln der Erfindung kann die Observable orts aufgelöst und als Funktion der Zeit aufgezeichnet werden. Die Observable besitzt ein physikalisch interpretierbares Zeitverhalten, welches die Anwendung theoretischer Konzepte und Modelle, insbesondere der Wärmeleitungstheorie, erlaubt, um Voraussagen über ihre Zeitentwicklung unter bestimmten Annahmen zu treffen. Das Eintreten dieser Voraussagen kann überwacht werden, und signifikante Abweichungen von den Voraussagen weisen auf eine Verletzung der getroffenen Annahmen hin. Ist dies der Fall, so kann die Bestrahlung des Gewebes deaktiviert werden. Die Dosimetriekontrolle der erfindungsgemäßen Vorrichtung basiert somit auf der Überwachung der Vorhersagbarkeit der durch die Therapiestrahlung verursachten Effekte.

Ist eine Dosimetriekontrolle der zu absorbierenden Strahlung nicht gewünscht oder nicht erforderlich, weil die Strahlungs-dosis für Gewebeschäden ohnehin zu gering gewählt wird, so ist besagte Observable überdies geeignet, physikalische Gewebeparameter wie Absorptionsvermögen, Wärmeleitwert oder Schermodul in vivo und in Echtzeit zu ermitteln.

ANSPRÜCHE

1. Vorrichtung zur Untersuchung oder zur Therapie lebenden Gewebes mittels lokaler Erwärmung des Gewebes durch Absorption elektromagnetischer Strahlung, mit

- wenigstens einer elektromagnetische Strahlung abgebenden Strahlungsquelle,
- einer Steuereinheit zur Steuerung der Bestrahlungsparameter der Strahlungsquelle und
- wenigstens einer FD-OCT-Einrichtung mit einer ein Messlicht abgebenden Lichtquelle zur Beleuchtung desjenigen Gewebebereichs, in dem die elektromagnetische Strahlung vom Gewebe absorbiert wird,

gekennzeichnet durch

eine Recheneinheit zum Ausführen der Schritte:

- Ermitteln der an einem vorbestimmten Messort des Gewebes in Einstrahlrichtung des Messlichts tiefenaufgelösten Gewebegeschwindigkeit aus der Phaseninformation des FD-OCT-Interferenzlichts,
 - zeitliches Integrieren der ermittelten Gewebegeschwindigkeit,
 - räumliches Differenzieren des berechneten Zeitintegrals, und
 - Anzeigen der räumlichen Ableitung als Funktion von Ort und Zeit und/oder Zuführen der räumlichen Ableitung als Funktion von Ort und Zeit zu einem Bewertungsmodul und/oder Zuführen der räumlichen Ableitung als Funktion von Ort und Zeit zur Steuereinheit.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Recheneinheit als Zeitintegral ein eindimensionales Verschiebungsfeld des Gewebes und als Ableitung dieses Verschiebungsfeldes nach der Koordinate der Einstrahlrichtung des Messlichts die lineare Gewebeexpansion berechnet.

3. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine steuerbare Ablenkvorrichtung für das FD-OCT-Messlicht zum Überstreichen des Messlichtstrahls über jenen Bereich des Gewebes, der den Ort der maximalen Erwärmung durch die Strahlungsquelle umgibt.
4. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch optische Mittel zur Einstrahlung des FD-OCT-Messlicht aus wenigstens drei linear unabhängigen Richtungen auf das Gewebe.
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Recheneinheit als Zeitintegral ein dreidimensionales Verschiebungsfeld des Gewebes und als Divergenz dieses Verschiebungsfeldes die volumetrische Gewebeexpansion berechnet.
6. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Recheneinheit als Zeitintegral ein dreidimensionales Verschiebungsfeld des Gewebes und als Rotation dieses Verschiebungsfeldes die lokale Gewebeverdrehung berechnet.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Recheneinheit gespeicherte thermische Expansionskoeffizienten des Gewebes enthält und aus der Gewebeexpansion eine Temperaturverteilung berechnet.
8. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Recheneinheit gespeicherte Absorptionskoeffizienten und Wärmeleitwerte des Gewebes enthält und aus einer in einem Zeitschritt vorliegenden Temperaturverteilung bei vorgegebenen Bestrahlungsparametern wenigstens die im nächsten Zeitschritt zu erwartende Temperaturverteilung berechnet.
9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Recheneinheit die Steuereinheit der Strahlungsquelle ansteuert und die Änderung der Bestrahlungsparameter in Abhängigkeit von der Abweichung zwischen gemessener und erwarteter Temperaturverteilung veranlasst.

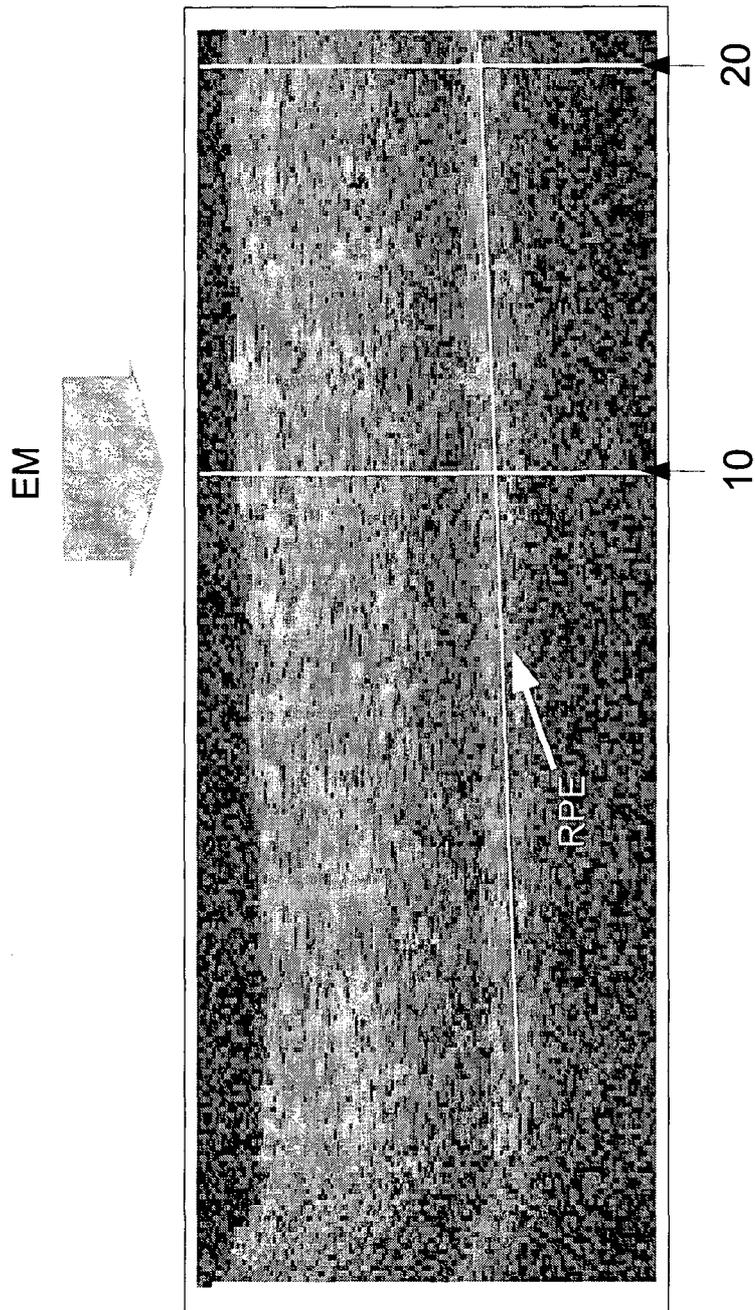


Fig. 1

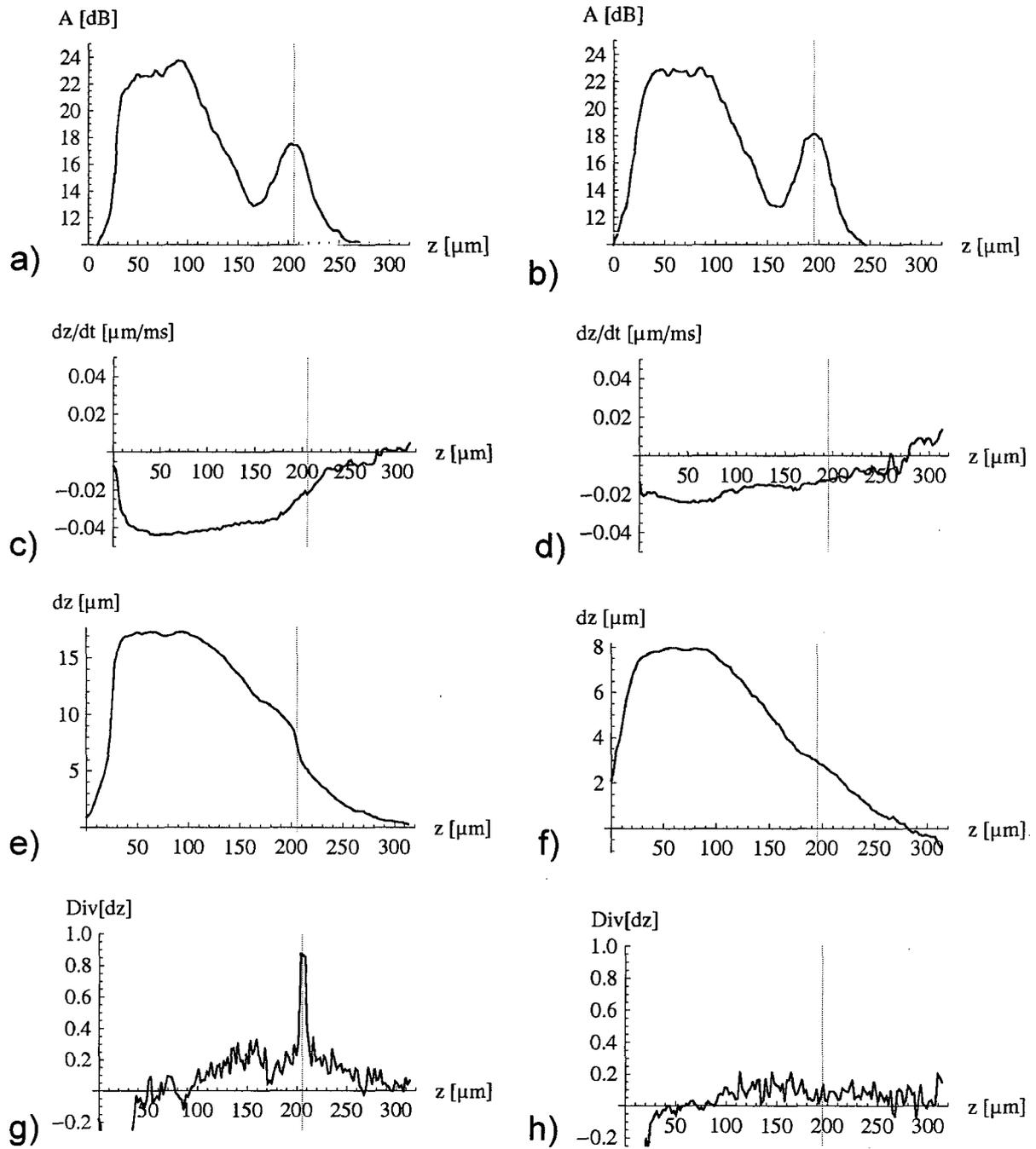


Fig. 2

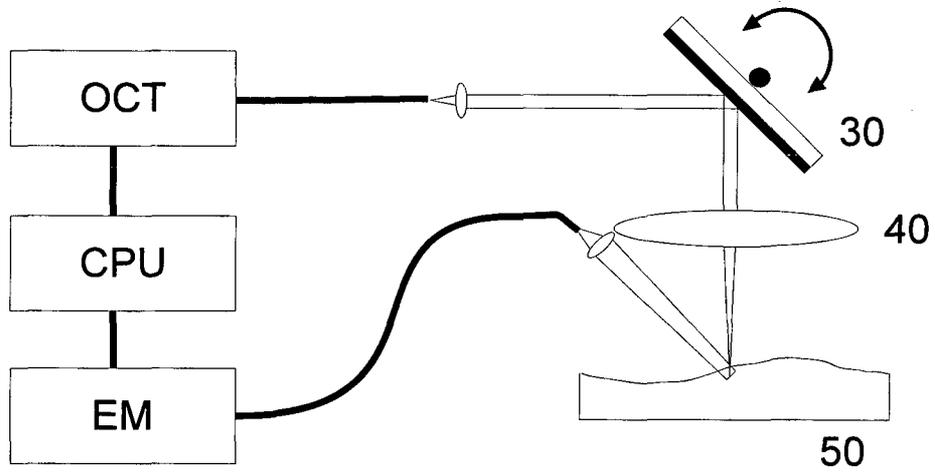


Fig. 3

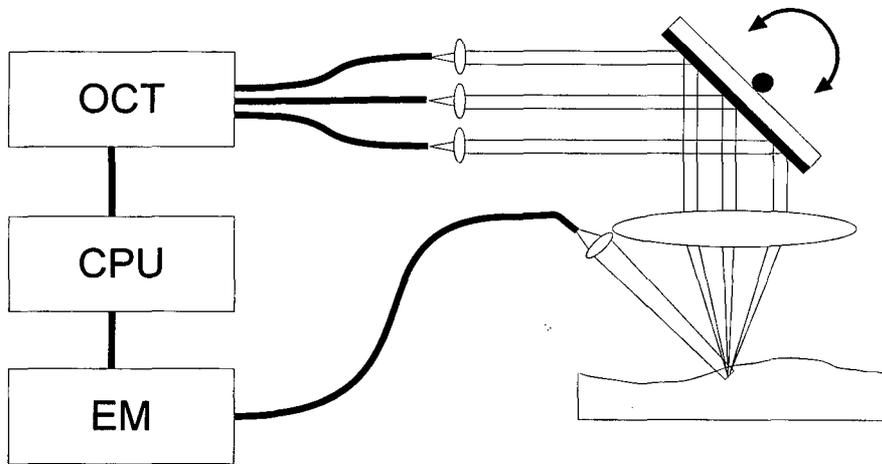


Fig. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2011/000419

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61B5/00 A61B18/20
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61B G01N G01B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VAKOC ET AL.: "Real-time microscopic visualization of tissue response to laser thermal therapy", J. BIOMED. OPT., vol. 12, no. 2, 2007, pages 020501-1-020501-3, XP002657992, cited in the application pages 020501-1, right-hand column, paragraph 2 - pages 020501-3, right-hand column, paragraph 2 figures 1-3 ----- -/--	1

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 2 September 2011	Date of mailing of the international search report 19/09/2011
---	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Völlinger, Martin
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2011/000419

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 2009/108950 A2 (TOMOPHASE CORP [US]; NORRIS PETER E [US]; LI XIAO-LI [US]; VERTIKOV AN) 3 September 2009 (2009-09-03) paragraph [0005] - paragraph [0006] paragraph [0026] paragraph [0032] paragraph [0033] paragraph [0034] paragraph [0035] paragraph [0036] paragraph [0055] paragraph [0056]</p>	1
A	<p>-----</p> <p>YEH-CHAN AHN ET AL: "Quantification of a three-dimensional velocity vector using spectral-domain Doppler optical coherence tomography", OPTICS LETTERS, OSA, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, WASHINGTON, DC, US, vol. 32, no. 11, 1 June 2007 (2007-06-01), pages 1587-1589, XP002590245, ISSN: 0146-9592, DOI: 10.1364/OL.32.001587 [retrieved on 2007-05-18] page 1587, left-hand column, paragraph 2 - page 1588, left-hand column, paragraph 1 page 1588, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1 figures 1,2</p>	1,4
A	<p>-----</p> <p>DE 101 35 944 A1 (MEDIZINISCHES LASERZENTRUM LUE [DE]) 20 February 2003 (2003-02-20) cited in the application paragraph [0008] - paragraph [0009] paragraph [0021] - paragraph [0023] paragraph [0026] - paragraph [0027] paragraph [0031] - paragraph [0033] figures 1,2</p>	1
A,P	<p>-----</p> <p>HEIKE H. MÜLLER ET AL: "Imaging of temperature distribution and retinal tissue changes during photocoagulation by high speed OCT", PROCEEDINGS OF SPIE, vol. 7889, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 78890E-1-78890E-7, XP55005941, ISSN: 0277-786X, DOI: 10.1117/12.874788 pages 78890E-2, paragraph 3 - pages 78890E-6, paragraph 2 figures 1,4,5</p> <p>-----</p>	1,3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DE2011/000419

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2009108950	A2	03-09-2009	US 2011066035 A1	17-03-2011

DE 10135944	A1	20-02-2003	EP 1279385 A1	29-01-2003
			US 2003032949 A1	13-02-2003

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61B5/00 A61B18/20
 ADD.
 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61B G01N G01B

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
 EPO-Internal, INSPEC, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	VAKOC ET AL.: "Real-time microscopic visualization of tissue response to laser thermal therapy", J. BIOMED. OPT., Bd. 12, Nr. 2, 2007, Seiten 020501-1-020501-3, XP002657992, in der Anmeldung erwähnt Seiten 020501-1, rechte Spalte, Absatz 2 - Seiten 020501-3, rechte Spalte, Absatz 2 Abbildungen 1-3 ----- -/--	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
2. September 2011	19/09/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Völlinger, Martin
--	--

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 2009/108950 A2 (TOMOPHASE CORP [US]; NORRIS PETER E [US]; LI XIAO-LI [US]; VERTIKOV AN) 3. September 2009 (2009-09-03) Absatz [0005] - Absatz [0006] Absatz [0026] Absatz [0032] Absatz [0033] Absatz [0034] Absatz [0035] Absatz [0036] Absatz [0055] Absatz [0056]</p>	1
A	<p>-----</p> <p>YEH-CHAN AHN ET AL: "Quantification of a three-dimensional velocity vector using spectral-domain Doppler optical coherence tomography", OPTICS LETTERS, OSA, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, WASHINGTON, DC, US, Bd. 32, Nr. 11, 1. Juni 2007 (2007-06-01), Seiten 1587-1589, XP002590245, ISSN: 0146-9592, DOI: 10.1364/OL.32.001587 [gefunden am 2007-05-18] Seite 1587, linke Spalte, Absatz 2 - Seite 1588, linke Spalte, Absatz 1 Seite 1588, linke Spalte, letzter Absatz - rechte Spalte, Absatz 1 Abbildungen 1,2</p>	1,4
A	<p>-----</p> <p>DE 101 35 944 A1 (MEDIZINISCHES LASERZENTRUM LUE [DE]) 20. Februar 2003 (2003-02-20) in der Anmeldung erwähnt Absatz [0008] - Absatz [0009] Absatz [0021] - Absatz [0023] Absatz [0026] - Absatz [0027] Absatz [0031] - Absatz [0033] Abbildungen 1,2</p>	1
A,P	<p>-----</p> <p>HEIKE H. MÜLLER ET AL: "Imaging of temperature distribution and retinal tissue changes during photocoagulation by high speed OCT", PROCEEDINGS OF SPIE, Bd. 7889, 1. Januar 2011 (2011-01-01), Seiten 78890E-1-78890E-7, XP55005941, ISSN: 0277-786X, DOI: 10.1117/12.874788 Seiten 78890E-2, Absatz 3 - Seiten 78890E-6, Absatz 2 Abbildungen 1,4,5</p> <p>-----</p>	1,3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2011/000419

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2009108950 A2	03-09-2009	US 2011066035 A1	17-03-2011
DE 10135944 A1	20-02-2003	EP 1279385 A1	29-01-2003
		US 2003032949 A1	13-02-2003