



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 103 01 416 B3 2004.07.15

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **103 01 416.0**
(22) Anmeldetag: **16.01.2003**
(43) Offenlegungstag: –
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **15.07.2004**

(51) Int Cl.7: **G01N 21/41**
A61B 5/01, A61F 9/00, A61N 5/06,
G01K 11/32

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

(71) Patentinhaber:
Medizinisches Laserzentrum Lübeck GmbH,
23562 Lübeck, DE

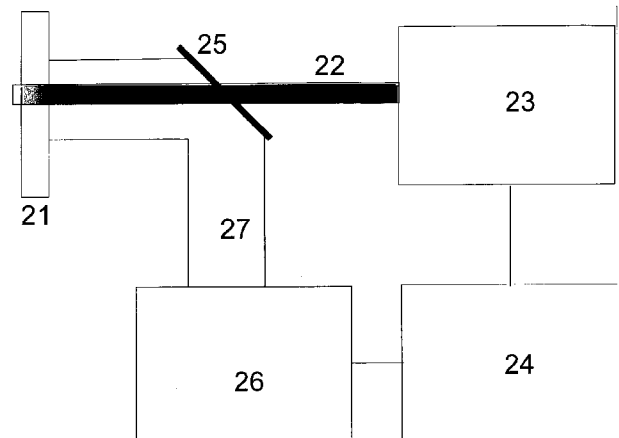
(74) Vertreter:
BOEHMERT & BOEHMERT, 24105 Kiel

(72) Erfinder:
Schüle, Georg, 23564 Lübeck, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
DE 199 29 406 A1
DE 101 35 944 A1
DE 39 29 290 A1
DE 694 09 386 T2
US 61 37 573
US 44 68 136
J.Phys. Chem. Ref. Data, 14, 933-944 (1985);

(54) Bezeichnung: **Verfahren und Vorrichtung zur kontaktlosen Temperaturüberwachung und -regelung**

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Temperaturbestimmung einer Probe (11, 21, 38) durch Richten wenigstens zweier unterschiedlich lange Wegstrecken in der Probe durchlaufender Teilstrahlen eines Sondierstrahls (12, 22, 32) auf die Probe, Zurückführen der reflektierten oder rückgestreuten Teilstrahlen in eine Analyseeinheit (13, 23, 33) und Auswerten des erzeugten Interferenzmusters in einer Auswerteeinheit (14, 24, 34).



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Kontrolle und Regelung der Temperatur einer Probe durch Bestimmung ihres temperaturabhängigen Brechungsindex. Nahe liegende Anwendungen der Erfindung liegen im Bereich der medizinischen Eingriffe, wo beispielsweise mittels elektromagnetischer Strahlung, insbesondere mittels Laserlicht, in einem biologischen Gewebe, z.B. in der Augenretina, Temperaturerhöhungen erzeugt und zugleich überwacht und gesteuert werden können.

Stand der Technik

[0002] Aus der DE 199 35 455 A1 sind ein Verfahren und eine Vorrichtung zur gezielten Wärmedeponierung in ein biologisches Material bekannt. Dazu werden Ultraschallwellen in ein Gewebe eingekoppelt und an geeigneter Stelle zeit- und orts aufgelöst detektiert. Aus einer rechnergestützten Analyse der austretenden Wellen, insbesondere des Grades ihrer relativen Laufzeitänderungen, werden Aussagen über die thermischen und strukturellen Änderungen innerhalb des Materials gewonnen, die ihrerseits der Steuerung des Wärmemengeneintrags, z.B. per Laserlicht, dienen.

[0003] Für die Ophthalmologie ist dieses Verfahren aufgrund mangelnder Ortsauflösung bei niederfrequentem Ultraschall und aufgrund der starken Schallabsorption bei hoch auflösendem, hochfrequentem Ultraschall mit geringer Leistung wenig geeignet. Andererseits besteht aber die Gefahr einer Beschädigung des sensiblen Retinagewebes bei zu starker Anregung mit mechanischen Wellen.

[0004] Es ist nahe liegend, zur Temperaturmessung im Auge auf vorwiegend optische Methoden zurückzugreifen, wie dies z.B. mit den bekannten Infrarot-Ohrthermometern realisiert ist. Der Glaskörper des Auges absorbiert jedoch infrarotes Licht, so dass eine einfache Adaption eines solchen Thermometers für ophthalmologische Zwecke bis heute nicht möglich ist.

[0005] Aus der nicht vorveröffentlichten DE 101 359 44 A1 ist eine Vorrichtung bekannt, bei der ein Sondierlaser niedriger Leistung mit regelmäßigen Lichtpulsen für eine kurzzeitige Ausdehnung des zu behandelnden Gewebes sorgt. Die Expansion führt auf das Aussenden einer Druckwelle, die durch den Glaskörper läuft und außen über ein Kontaktglas detektiert werden kann. Der Sensor wirkt dabei als Ultraschallempfänger und überträgt seine Daten an einen Rechner, der wiederum die Energieversorgung eines Leistungslasers steuert.

[0006] Die nicht vorveröffentlichte DE 102 40 109 beschreibt ein weiteres Verfahren, bei dem die Temperatur des Augenhintergrundes über die Anregung zur Fluoreszenz ermittelt wird. Es werden Änderungen der spektralen Zusammensetzung, der Intensität oder der Abklingzeit des Fluoreszenzlichts mit einem

Anstieg der Temperatur gegenüber dem Normalniveau (etwa 37 °C) in Zusammenhang gebracht. Die Fluoreszenzaktivität rührt dabei von Farbstoffen her, die sich entweder mit steigendem Lebensalter auf natürliche Weise im Auge anreichern, wie z.B. Lipofuszin, oder eigens zum Zweck der medizinischen Behandlung ins Auge eingebracht werden.

[0007] Einen indirekten Zugang zur Temperatur einer Probe bietet die Abhängigkeit des Brechungsindex von der Proben temperatur, die für verschiedene Stoffe in der Literatur dokumentiert ist. Von besonderem Interesse für biologische Gewebe ist dabei der Brechungsindex von Wasser, der in der Arbeit von Thormählen, Straub und Grigull, „Refractive Index of Water and Its Dependence on Wavelength, Temperature and Density“, J. Phys. Chem. Ref. Data, 14, 933-944 (1985) zusammenfassend dargelegt wird. Allerdings wird der Weg der Temperaturmessung über den Brechungsindex in der Praxis kaum beschritten, weil praktisch immer einfachere oder genauere Alternativen zur Verfügung stehen.

[0008] Die Druckschrift US 4 468 136 stellt eine Methode vor, um die Temperaturverteilung im oberflächennahen Bereich einer Probe unter der Einwirkung eines lokal begrenzten, senkrecht auf die Probe einfallenden Laserstrahls zu messen. Dabei wird die Ausbildung einer thermischen Linse im Material ausgenutzt, d.h. es stellt sich aufgrund lokaler Temperaturgradienten eine ortsabhängige Differenzierung des Brechungsindex ein, woraufhin Licht in streifenförmig oder oberflächenparallelem Einfall abgelenkt wird. Ausmaß und Richtung der Ablenkung hängen ab von Position und Ausbreitungsrichtung des „sondierenden“ Lichtstrahls relativ zum Zentrum der Erwärmung durch den Leistungslaser. Voraussetzungen für die Durchführung des Verfahrens ist mindestens eine weitgehende Transparenz des Materials für das sondierende Licht – insbesondere geringe Absorption, geringe Streuung – entlang der Probenoberfläche. Bei biologischen Proben ist dies i. a. nur mit hochenergetischem Licht zu erreichen, so dass die Anwendung des Verfahrens hier – abgesehen von apparativen Schwierigkeiten – schon vom medizinischen Standpunkt aus bedenklich ist.

[0009] Die DE 39 29 290 A1 beschreibt eine Messzelle, mit der u. a. die Umgebungstemperatur der Zelle über die Änderung der optischen Weglänge für Laserlicht in einem Medium mit temperaturabhängiger Brechzahl im Innern der Zelle bestimmt wird. Diese Änderung wird interferometrisch erfasst nach dem bekannten Prinzip der Interferenz an Schichten, bei dem der Laufzeitunterschied zwischen reflektierten Teilstrahlen von zwei parallel angeordneten, ggf. teilverspiegelten Grenzflächen (etwa des brechenden Mediums) gemessen und interpretiert wird.

[0010] Konkret geht die DE 39 29 290 A1 jedoch aus von der genauen Kenntnis der Brechzahl als Funktion $n(T,p,\lambda)$ durch die konstruktionsseitige Vorgabe des brechenden Mediums und von „gutem Wärmekontakt“ dieses Mediums mit der Umgebung.

[0011] Nicht-invasive Verfahren zur Ermittlung von Lichtlaufzeitverteilungen, insbesondere von Infrarotlicht in biologischem Gewebe, sind unter dem Stichwort „Optical Coherence Tomography“ (OCT) bekannt. So wird beispielsweise in der DE 199 29 406 A1 eine Vorrichtung erläutert, die die Laufzeitverteilung mittels eines dem bekannten Doppelspalt-Experiment nachempfundenen Aufbaus in einer Detektionseinheit als Interferogramm abbildet. Dazu wird zunächst Licht kurzer Kohärenzlänge über einen dichroitischen Spiegel in einen Referenz- und einen Probenstrahl aufgeteilt. Während das Referenzlicht an einem geeignet beabstandeten Spiegel reflektiert wird, erfährt das Probenlicht Rückstreuung in verschiedenen Schichttiefen einer zu untersuchenden Probe. Reflektiertes wie rückgestreutes Licht wird über Lichtleiter der Detektionseinheit zugeführt und dort durch beabstandeten Austritt (vgl. zwei Punktlichtquellen) wenigstens teilweise überlappend auf eine Detektorebene projiziert. Es entsteht ein Interferenzmuster, dessen Intensitätsverlauf entlang der die Lichtquellen verbindenden Achse Rückschluss auf die Lichtlaufzeiten innerhalb der Probe erlaubt.

Aufgabenstellung

[0012] Es ist die Aufgabe der Erfindung ein Verfahren und eine Vorrichtung bereitzustellen, die kontaktlose Temperaturmessung einer Probe, deren emittierte Wärmestrahlung nicht zur Temperaturmessung ausreicht, ohne dass ein thermischem Kontakt mit einem Temperaturfühler besteht.

[0013] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch das Verfahren nach Anspruch 1 sowie eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens.

Ausführungsbeispiel

[0014] Die Erfindung wird im folgenden anhand einer Zeichnung erläutert. Dabei zeigt:

[0015] **Fig. 1** den schematischen Aufbau der Vorrichtung zur Temperaturbestimmung einer Probe,

[0016] **Fig. 2** den schematischen Aufbau der Vorrichtung zur Temperaturbestimmung und -regelung einer Probe,

[0017] **Fig. 3** den schematischen Aufbau der Vorrichtung zur Temperaturbestimmung und -regelung von biologischem Gewebe, hier der Retina des Auges (**38**), unter Bestrahlung mit Laserlicht.

[0018] **Fig. 4** ein typisches OCT-Messsignal einer reflektierenden Probenschicht bei verschiedenen Temperaturen T_1 und T_2 , und

[0019] **Fig. 5** eine **Fig. 4** entsprechende Darstellung mit Reflexsignalen von der Probenschicht.

[0020] Die in **Fig. 1** schematisch dargestellte Vorrichtung besteht aus einer einen Messstrahl **12** erzeugenden Strahlquelle und Analysator **13** (z.B. einem OCT, einem Spektralanalysator oder einem Weißlichtinterferometer) und einer Auswerteeinheit **14**, die dazu dient, die Temperatur einer Probe **11** zu

bestimmen.

[0021] Die in **Fig. 2** dargestellte Vorrichtung besteht aus einer einen Messstrahl **22** erzeugenden Strahlquelle mit Analysator **24** (z.B. OCT, Spektralanalysator, Weißlichtinterferometer) (**23**), Auswerteeinheit, einem dichroitischen Spiegel **25** und einer ein Energiequellenlicht **27** erzeugenden Energiequelle zur Erwärmung der Probe **26**.

[0022] In **Fig. 3** werden durch einen dichroitischen Spiegel **35** sowohl der Messstrahl **32** wie auch der Lichtstrahl **37** der Energiequelle **36** zusammengeschaltet und mit Hilfe einer abbildenden Optik **39** auf das Zielgebiet auf der Retina **38** fokussiert. Die Messdaten werden von dem Analysator **33** aufgenommen und mit der Auswerteeinheit **34** ausgewertet. Bei Bedarf kann durch die Auswerteeinheit **34** die Energiequelle **36** kontrolliert und gesteuert werden.

[0023] In **Fig. 4** wird die reflektierte Intensität R gegen die optische Weglänge A mit Reflexsignalen von der Vorderkante der Probenschicht (A) sowie von der Hinterkante für T_1 (B) und T_2 (C) dargestellt. Aus der Verschiebung der optischen Weglänge durch die temperaturbedingte Änderung des Brechungsindex kann die Temperaturänderung selbst bestimmt werden.

[0024] **Fig. 5** zeigt weiter die Reflexsignale von der Vorderkante der Probenschicht sowie der Hinterkante für T_1 (F) und T_2 (E). Durch die temperaturbedingte Änderung des Brechungsindex kommt es einerseits zu einer optischen Verschiebung wie auch zu einer Verbreiterung des Reflexionssignals durch Änderung des Gruppenbrechungsindex.

[0025] Aufgrund der Temperaturabhängigkeit des Brechungsindex einer Probe **11**, **21**, **38** ändert sich bei Temperaturänderung die optische Weglänge in der Probe. Diese lässt sich mittels eines optischen Messstrahls **12**, **22**, **32** kontaktlos durch einen Analysator **13**, **23**, **33**, wie z.B. eine OCT-Vorrichtung oder eine andere interferometrische Vorrichtung, bestimmen. Aus der so erzielten „optischen Verschiebung“ der tiefenaufgelösten Signale (**Fig. 4**) lässt sich die Probentemperatur ermitteln.

[0026] Für die Auswertung zu absoluten Temperaturen muss die Temperaturabhängigkeit des Brechungsindex in Kalibriermessungen bestimmt werden. Ist die Probendicke selbst bekannt, so kann z.B. aus dem OCT-Signal des optischen Analysators **13**, **23**, **33** mit Hilfe einer Kalibriertabelle direkt die Probentemperatur durch die Auswerteeinheit **14**, **24**, **34** bestimmt werden. Dazu können die Lichtreflexionen an der Vorder- und Hinterkante der Probe **11**, **21**, **38** zur Auswertung herangezogen werden (**Fig. 4**). Bei unbekannter Probendicke kann vorab durch eine Referenzmessung bei bekannter Temperatur ein Normierungssignal gewonnen und in die Auswerteeinheit **14**, **24**, **34** eingegeben werden.

[0027] Bei streuenden Proben kann das durch die Streuer erzeugte Specklemuster zur Auswertung der temperaturinduzierten optischen Verschiebung herangezogen werden.

[0028] Neben der optischen Verschiebung von Reflexionssignalen kann zur Temperaturbestimmung auch die Linienverbreiterung der Signale herangezogen werden (**Fig. 5**). In Abhängigkeit von der spektralen Breite des Sondierlichts, das i. a. durch den optischen Analysator **13**, **23**, **33** selbst emittiert wird (z.B. bei OCT), lässt sich so eine temperaturbedingte Änderung des Gruppenbrechungsindex ermitteln.

[0029] Speziell bei wasserhaltigen, also insbesondere biologischen Proben ist die thermische Ausdehnung der Probe bei Erwärmung zu beachten. Für Wasser nimmt zwar der Brechungsindex mit der Temperatur ab, was zu einer Verkürzung des optischen Lichtweges führt. Zugleich nehmen aber die Probenabmessungen durch thermische Ausdehnung auch zu und bewirken so eine teilweise Kompensation der beobachtbaren Effekte einer Temperaturerhöhung im Interferenzmuster. Biologisches Gewebe ähnelt zwar in seinen optischen Eigenschaften dem Wasser, verhält sich aber mechanisch anders. Es dehnt sich aufgrund seines inneren Zusammenhalts nicht beliebig aus, sondern reagiert z. T. auch mit einem Druckanstieg der Gewebeflüssigkeit. Der optische Brechungsindex von Wasser hängt aber wiederum auch vom Druck ab.

[0030] In der Konsequenz für wasserhaltige Proben muß die Auswerteeinheit **14**, **24**, **34** vorab bekannte Informationen über das Wärmeausdehnungsverhalten – etwa in Form einer gespeicherten Tabelle – enthalten und berücksichtigen. Das Erstellen solcher Tabellen kann für bestimmte Probentypen empirisch erfolgen. In einfachen physikalischen Fällen (z.B. definierte Flüssigkeiten in Schalen) lassen sich dafür auch theoretische Modelle verwenden.

[0031] In einer vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung erfolgt die eigentliche Messung der Proben-temperatur nicht allein aus der direkten Umrechnung gemessener Werte, sondern durch Parameterextraktion aus einer numerischen Modellierung der Probe, die alle genannten Kenngrößen (temperatur- und druckabhängiger Brechungsindex, Wärmeausdehnungskoeffizient, elastische Gewebeparameter usw.) berücksichtigt und in einer Simulation des gesamten Messvorganges miteinander verknüpft. Als Ergebnis einer solchen Simulation entsteht ein theoretisches Interferenzmuster, das durch systematische Variation des Modells mit dem gemessenen zur optimalen Übereinstimmung gebracht wird („trial and error“). Vergleichbare Verfahren sind in der Geologie bei Auswertungen seismischer Messungen bekannt. Mit heutigen Mikroprozessoren ist eine Umsetzung für eingeschränkte Zielsetzungen – eben nur Temperaturbestimmung – auch im Echtzeitbetrieb möglich.

[0032] Das erfindungsgemäße Verfahren kann speziell zur Bestimmung der laserinduzierten Temperaturänderung bei Laserbestrahlung **37** der Retina **38** eingesetzt werden. Dabei werden Reflexionen von der Vorderkante der Retina wie auch das Reflexionssignal des stark streuenden retinalen Pigmentepitheliums (RPE) aus dem OCT-Signal ausgewertet. Da

die Schichtdicke der Retina intra- und interindividuell schwankt, wird vor der Bestrahlung ein Referenzsignal bei bekannter Temperatur (Körpertemperatur) aufgenommen. Die durch die Laserbestrahlung erzeugte Wärme in der Retina führt zu einer Änderung des Brechungsindex der Retina. Diese Brechungsindexänderung kann mit dem Messstrahl **32** detektiert werden und führt im OCT-Signal zur optischen Verschiebung des Reflexionssignals der Retina-Hinterkante sowie ggf. zur Linienverbreiterung des Signals durch Änderung des Gruppenbrechungsindex (**Fig. 5**). Diese Änderungen können mit dem Analysator **33** gemessen und mit der Auswerteeinheit **34** weiterverarbeitet werden. Die Auswerteeinheit **34** kann dann die Energiequelle **36** regeln oder bei Erreichen einer Schwellentemperatur abschalten.

[0033] Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich grundsätzlich zur Temperaturbestimmung beliebiger Proben, wie sie gewöhnlich in der nicht-destruktiven Materialprüfung auftreten. Voraussetzungen für die Anwendbarkeit des Verfahrens sind das Vorhandensein zweier Reflektoren für das Sondierlicht (z.B. Grenzflächen), derart dass idealer Weise ein Teilstrahl die Probe durchquert und ein anderer nicht, sowie eine weitgehende Transparenz der Probe für das Sondierlicht. Interessante Anwendungsbereiche liegen überall dort vor, wo kontaktlose Temperaturbestimmung über die Emission von Infrarotlicht nicht oder nur schwer möglich ist und wo sich der Einsatz von Thermofühlern in thermischem Kontakt verbietet oder unerwünscht ist, z.B. wässrige Lösungen unter Schutzgasatmosphäre, insbesondere auch aggressive Flüssigkeiten (z.B. Flusssäure), oder antiseptisch zu haltende medizinische Präparate.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Temperaturbestimmung einer Probe (**11**, **21**, **38**), gekennzeichnet durch

- Richten eines Sondierlichtstrahls (**12**, **22**, **32**) auf die Probe, wobei wenigstens zwei Teilstrahlen des Sondierlichtstrahls unterschiedlich lange Wegstrecken in der Probe durchlaufen, indem sie aus wenigstens zwei unterschiedlichen Tiefen in der Probe reflektiert oder rückgestreut werden,
- Zurückführen der reflektierten oder rückgestreuten Teilstrahlen in eine Analyseeinheit,
- Erzeugen eines Interferenzmusters in der Analyseeinheit mittels einer interferometrischen Vorrichtung, welche einen Strahl als Referenzlichtstrahl nutzt,
- Auswerten des erzeugten Interferenzmusters in einer Auswerteeinheit,

wobei in der Auswerteeinheit die Signalintensität der reflektierten oder rückgestreuten Teilstrahlen gegen die optische Weglänge bestimmt wird und aus der Temperaturverschiebung der Signalintensität die Temperaturverschiebung und die Temperatur der Probe ermittelt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Auswertung des Interferenzmusters die unterschiedliche spektrale Verbreiterung der Teilstrahlen des Sondierlichtstrahls (**12, 22, 32**) ermittelt und daraus der Gruppenbrechungsindex der Probe bestimmt wird.

3. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Probe (**11, 21, 38**) überwiegend wasserhaltig, insbesondere eine wässrige Lösung oder ein biologisches Gewebe, insbesondere eine Augenretina, ist.

4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die thermische Ausdehnung der Probe (**11, 21, 38**) bei der Auswertung mit der Auswerteeinheit (**14, 24, 34**) berücksichtigt wird.

5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswertung in der Auswerteeinheit (**14, 24, 34**) durch Parameterextraktion aus einer rechnergestützten Simulation der Messung erfolgt, insbesondere mittels eines Vergleichs von simulierten mit gemessenen Interferenzmustern.

6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswerteeinheit (**14, 24, 34**) zum Zeitpunkt t_1 mittels einer Referenzmessung bei bekannter Temperatur kalibriert wird.

7. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Analyseeinheit (**13, 23, 33**) mit einer Lichtquelle für das Sondierlicht (**12, 22, 32**) und einer Detektionseinrichtung zur elektronischen Erfassung des von den zurückgeführten Teilstrahlen des bestrahlten biologischen Gewebes erzeugten Interferenzmusters, sowie Auswerteeinheit (**14, 24, 34**), wobei die Analyseeinheit (**13, 23, 33**) das erfasste Interferenzmuster rechnergestützt auswertet.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, gekennzeichnet durch einen dichroitischen Spiegel (**25, 35**) und eine Energiequelle (**26, 36**), die Licht zur Erwärmung der biologischen Gewebe-Probe emittiert und die von der Auswerteeinheit (**14, 24, 34**) gesteuert wird, wobei der dichroitische Spiegel (**25, 35**) für den Sondierlichtstrahl (**12, 22, 32**) transparent und für das Licht der Energiequelle (**26, 36**) reflektierend ist und das Licht der Energiequelle (**26, 36**) in den Strahlengang des Sondierlichtsstrahls (**12, 22, 32**) lenkt.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

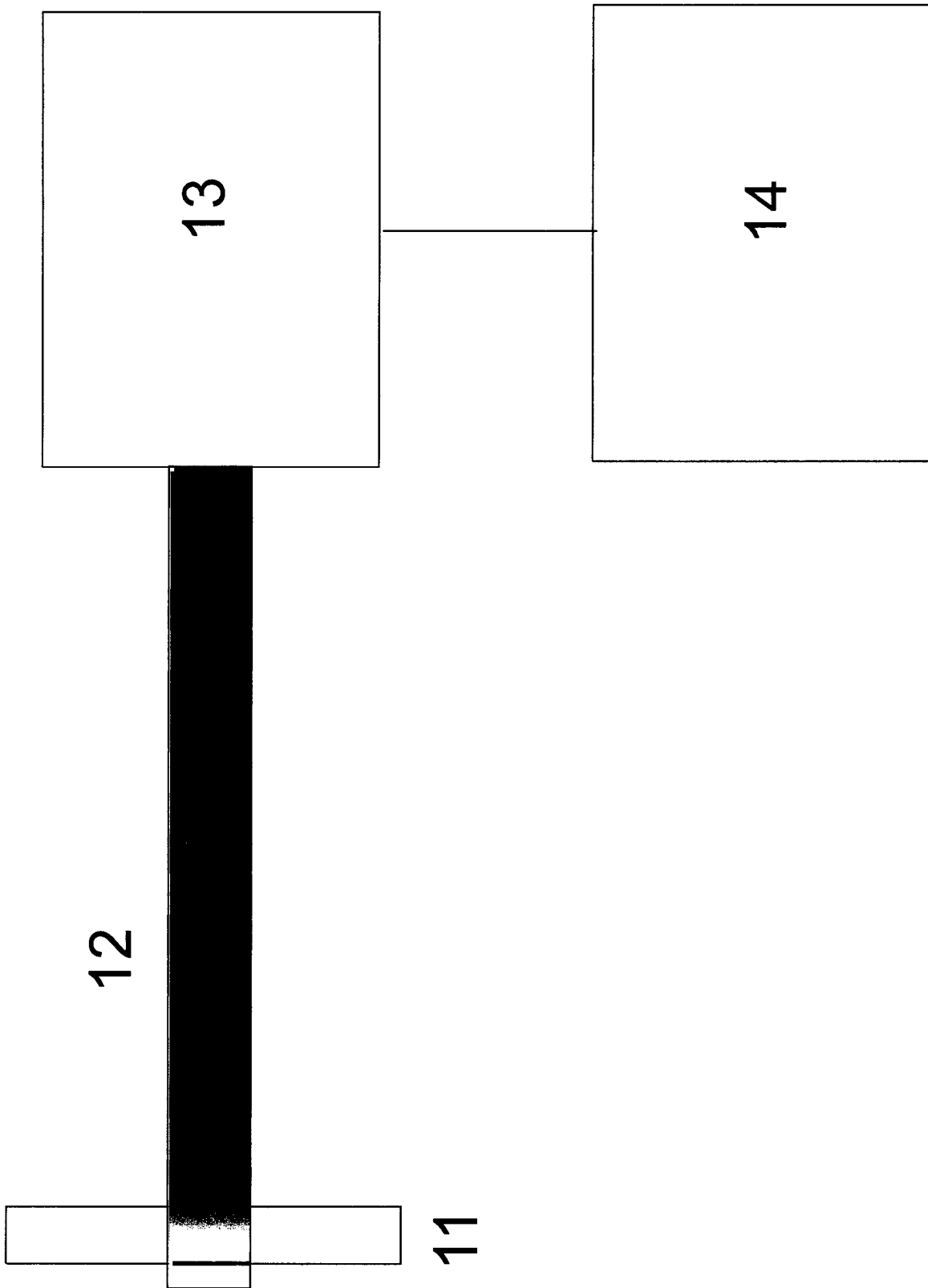


Fig. 1

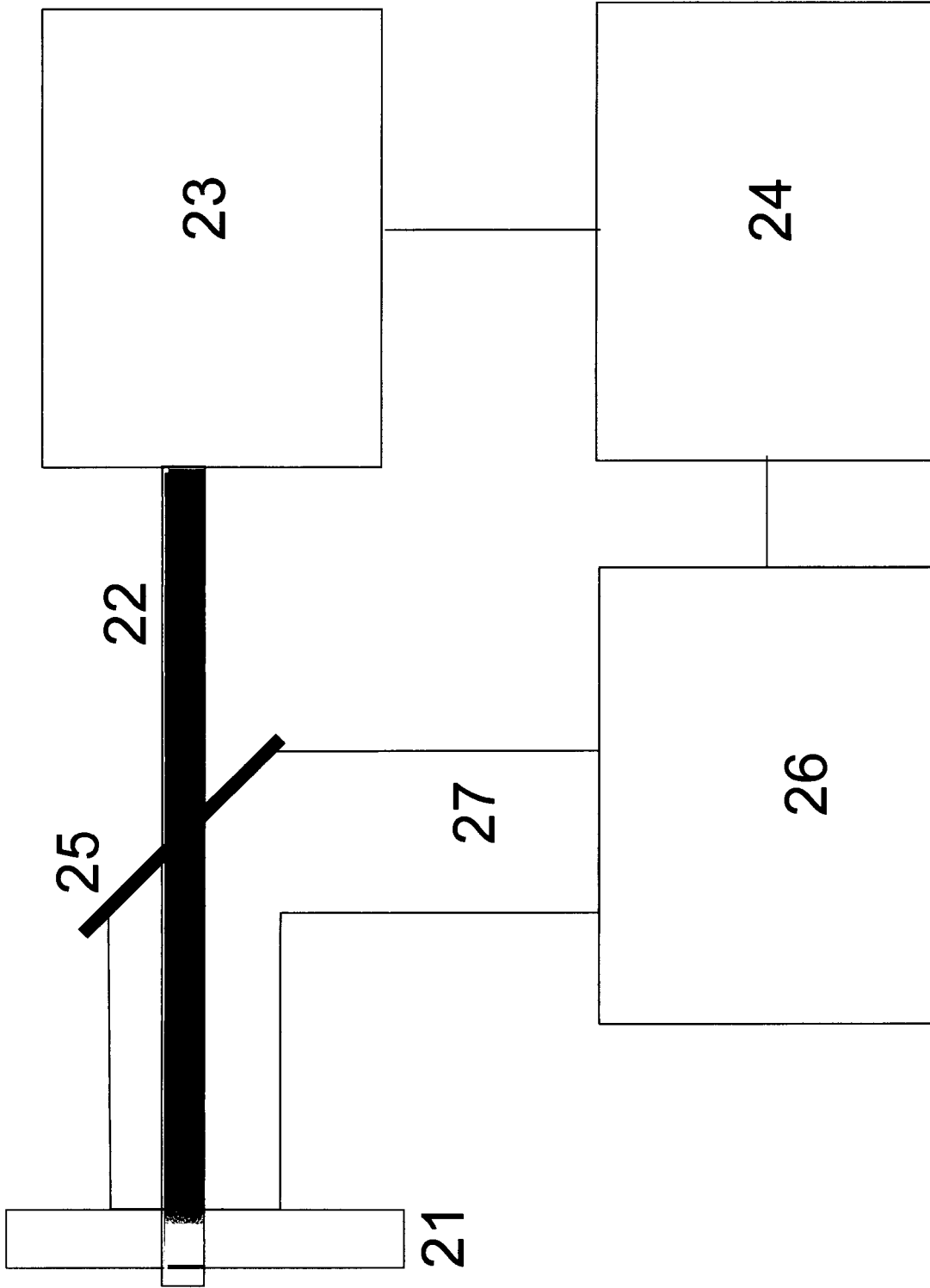


Fig. 2

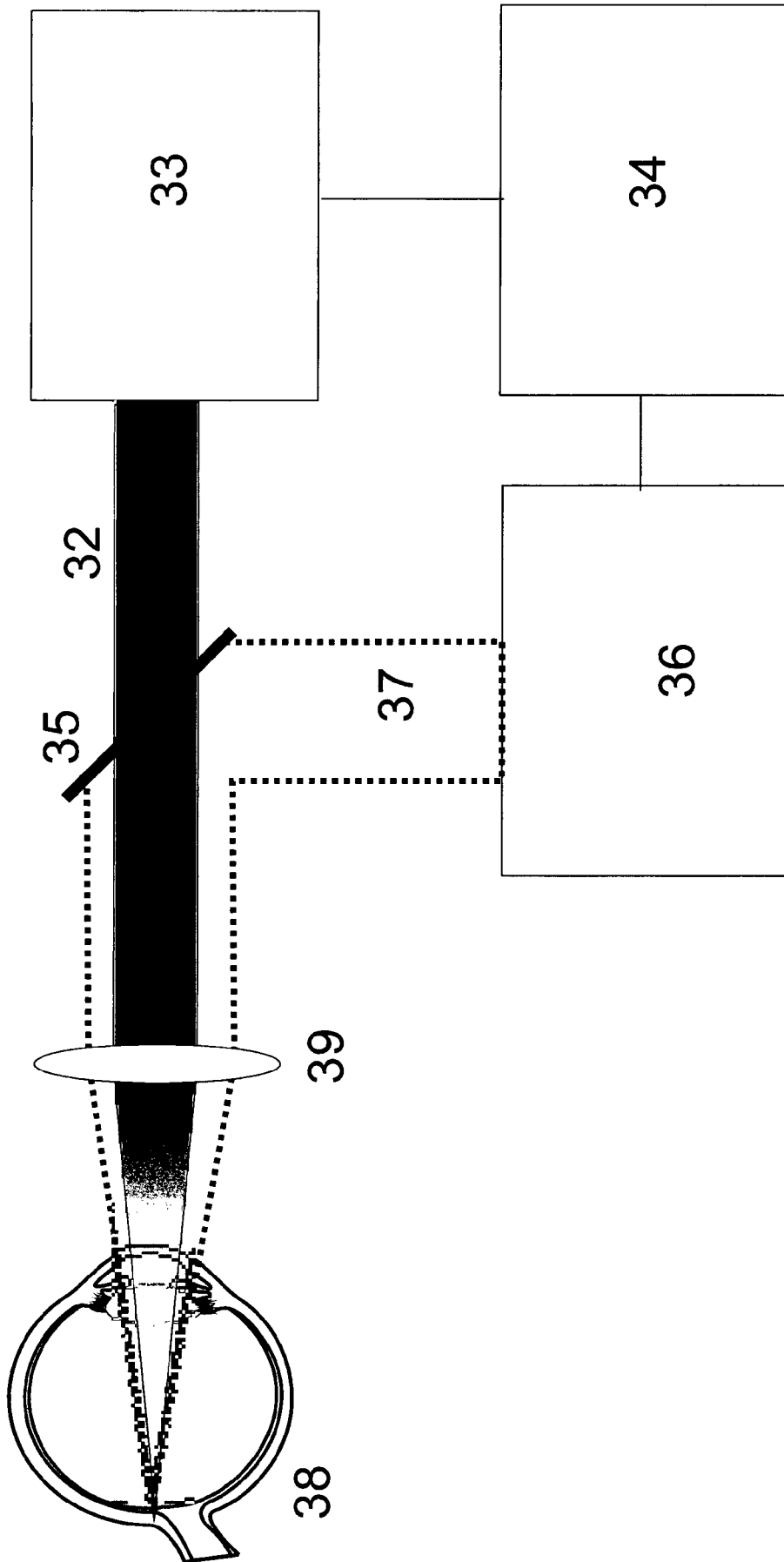


Fig. 3

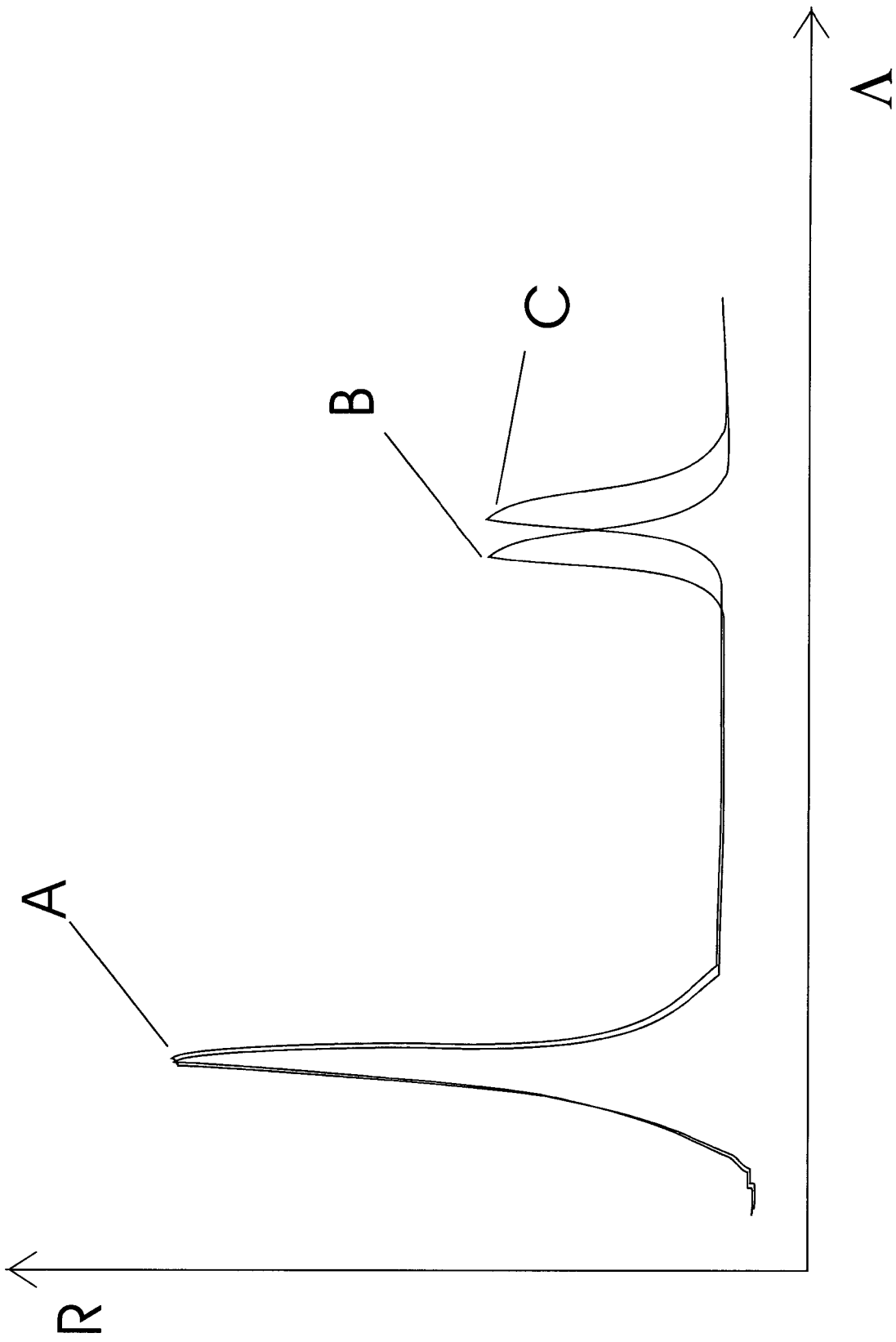


Fig. 4

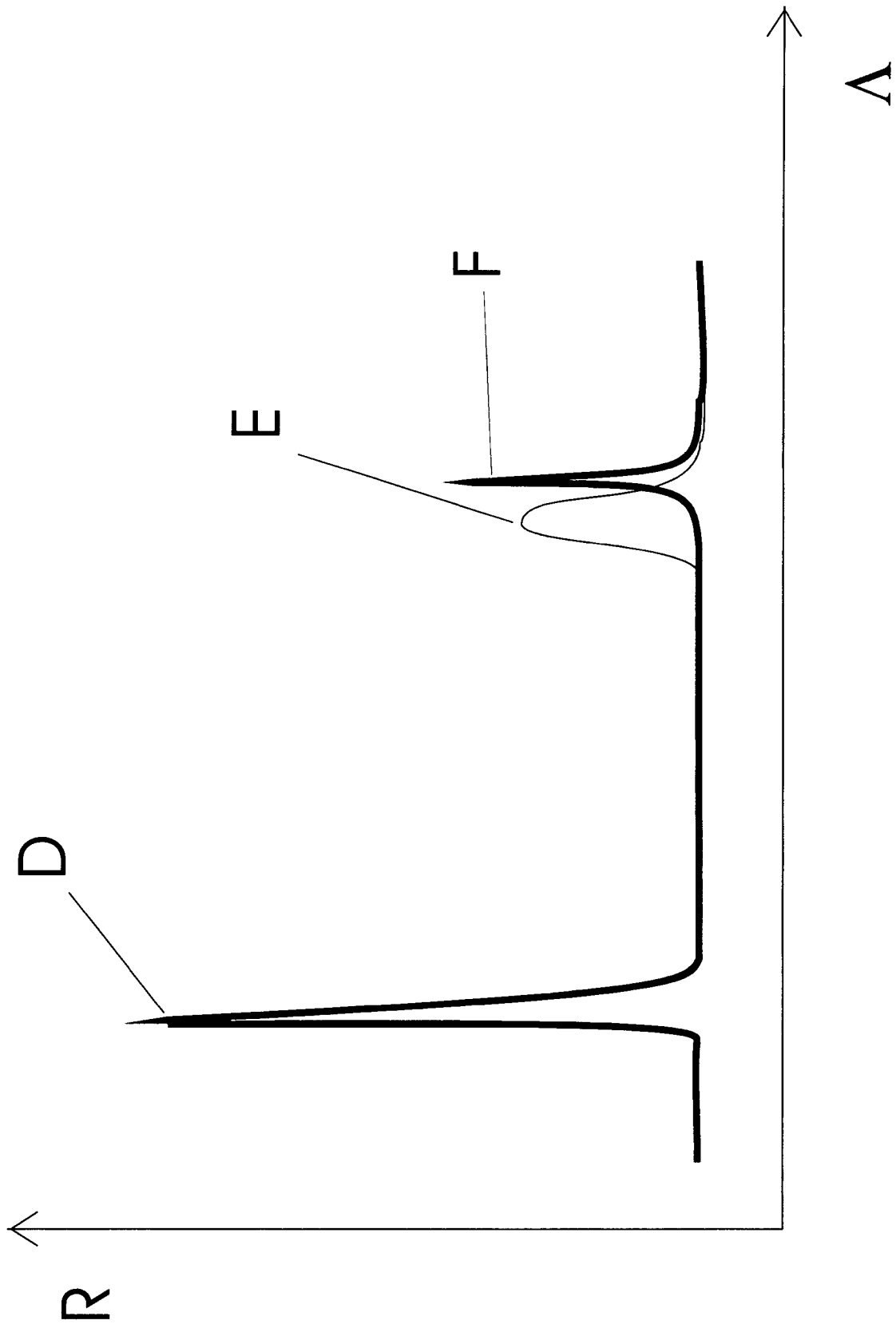


Fig. 5