

Messtechnische und simulative Methoden zur Bestimmung von laser-induzierten Schädigungsschwellwerten an der Retina

Zur Erlangung des akademischen Grades eines

**DOKTORS DER INGENIEURWISSENSCHAFTEN
(Dr.-Ing.)**

von der KIT-Fakultät für
Elektrotechnik und Informationstechnik
des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT)

angenommene

DISSERTATION

von

M. Sc. Marc Dennis Herbst
geb. in Bietigheim-Bissingen

Tag der mündlichen Prüfung:

07. Juli 2025

Hauptreferent:
Korreferent:

Prof. Dr. rer. nat. Wilhelm Stork
Prof. Dr. rer. nat. Alois Herkommmer

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungen und Symbole	v
1 Einleitung	1
1.1 Motivation	1
1.1.1 Lidarsensor mit Limienscan-Architektur	3
1.1.2 Datenbrille mit Retinascan	4
1.2 Datenbasis für die internationale Lasersicherheitsnorm	5
1.3 Ziele und Struktur der Arbeit	10
2 Grundlagen und Stand der Technik	15
2.1 Wechselwirkungen optischer Strahlung mit Materie und zugehörige Effekte	15
2.1.1 Laser-induzierte Anregung im Gewebe	16
2.1.2 Wärmeleitung	18
2.1.3 Arrhenius-Aktivierungsenergie	21
2.1.4 Fluoreszenz	22
2.2 Anatomie und Histologie des menschlichen Auges	22
2.2.1 Biologische Variabilität des Gewebes	31
2.3 Retinale Schädigungsmechanismen	32
2.4 Retinale Schädigungsschwellwerte	39
2.4.1 Methoden zur Bestimmung und Historie	40
2.5 Internationale Lasersicherheitsnorm	42
2.6 Architektur von scannenden Lasersystemen	43
2.6.1 Lidarsysteme	44
2.6.2 Datenbrillen mit Retinascan	47
2.7 Klassifizierung von Lasersystemen	50
2.8 Berechnung von maximal zulässigen Bestrahlungswerten	51

2.9 Symmetrisierung der Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle	52
3 Expositionsszenarien von scannenden, optischen Systemen	55
3.1 Laserstrahlcharakteristik	55
3.1.1 Lidarsensor mit Linienscan-Architektur	55
3.1.2 Datenbrille mit Retinascan	61
3.2 Messtechnische Aufnahme retinaler Bilder mit künstlichem Augenaufbau	64
3.2.1 Lidarsensor mit Linienscan-Architektur	66
3.2.2 Datenbrille mit Retinascan	70
3.3 Simulative Generierung retinaler Bilder mit Strahlberechnungsprogramm	73
3.3.1 Lidarsensor mit Linienscan-Architektur	75
3.3.2 Datenbrille mit Retinascan	77
3.4 Bestrahlungsstärke auf der Retina	79
4 Methodiken zur Bestimmung von retinalen Schädigungsschwellwerten	85
4.1 Ex-vivo Explant Experimente / messtechnischer Aufbau	87
4.1.1 Nutzung tierisches Augengewebe	87
4.1.2 Durchführung und Prozessschritte	89
4.1.3 Besonderheiten zur Bestimmung der biologischen Variabilität	96
4.1.4 Strahlprofil mit konstanter Bestrahlungsstärke	96
4.1.5 Strahlformung für asymmetrische und elongierte retinale Bilder	98
4.1.6 Charakterisierung des optischen Schädigungsmessaufbaus	99
4.2 Simulation und thermische Modellierung	103
4.2.1 Validiertes, retinales Schichtmodell	104
4.2.2 Modellierung des retinalen Schadens	105
4.2.3 Aufbau des Augenmodells “3D Modell”	108

4.2.4	Validierung und Charakterisierung des thermischen Augenmodells	111
5	Bestimmung von Laserschädigungsschwellwerten für Einzelpulse und Pulsfolgen	117
5.1	Messtechnische Ergebnisse der Ex-vivo Explant Experimente	117
5.1.1	Bestrahlungsexperimente im Nanosekundenregime	117
5.1.2	Elongation des retinalen Bilds	121
5.1.3	Einflussfaktoren: Bestimmung der Unsicherheiten	129
5.2	Simulative Ergebnisse durch thermische Modellierung	134
5.2.1	Asymmetrische, realitätsnahe Netzhautbilder	134
5.2.2	Abhängigkeit des Schädigungsschwellwerts von der Geometrie des retinalen Bilds	138
6	Diskussion und Ausblick	143
6.1	Realitätsnahe, asymmetrische, retinale Bilder	143
6.2	Bestimmung von retinalen Schädigungsschwellwerten	145
6.3	Biologische Variabilität bei Laserschädigungsexperimenten	148
6.4	Verwendung thermisches Augenmodell	150
7	Zusammenfassung	153
A	Anhang	157
A.1	Brechkraft und Akkommodation des menschlichen Auges	157
A.2	Sehschärfe / Auflösungsvermögen (Visus) des menschlichen Auges	158
A.3	Berechnung der Maximalen Erlaubten Energie (MAE)	159
A.4	Symmetrisierung der Winkeldehnung (Komplette Ausführung)	161
A.5	Künstlicher Augenaufbau und Berechnung der retinalen Bildabmessungen	164
A.6	Aufnahme von retinalen Bildern mit dem künstlichen Augenaufbau	166
A.7	Augenmodell für Strahlberechnung	166
A.8	Sensorische Retina von Tiermodellen und Mensch	169
A.9	Statistische Auswertung / Probit-Analyse	169

A.10 Bestimmung von Unsicherheiten inklusive der biologischen Variabilität	172
A.11 Charakterisierung des optischen Schädigungsmessaufbaus (zusätzliche Daten)	175
A.12 Parameter zur thermischen Simulation beim SLM und 3D Modell	180
A.13 Validierung des 3D Modells	181
A.14 Weitere Ergebnisse der thermischen Simulation	182
Literaturverzeichnis	185
Publikationen und betreute studentische Arbeiten	213
Eigene Journalartikel	213
Eigene Konferenzbeiträge	213
Betreute studentische Arbeiten	213
Danksagung	215

ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

ABKÜRZUNGEN

AE	Zugängliche Strahlung (engl. Accessible Emission)
AEL	Grenzwert zugänglicher Strahlung (engl. Accessible Emission Limit)
ADAS	Fahrerassistenzsysteme (engl. Advanced Driver Assistance Systems)
APD	Avalanche-Photodioden
AGM	Äußere Grenzmenbran
AKS	Äußere Körnerschicht
APS	Äußere plexiforme Schicht
BM	Bruch-Membran
CHO	Aderhaut (Choroidea)
CW	Dauerstrichbetrieb (engl. Continuous Wave)
DGL	Differentialgleichung
DKE	Deutsche Kommission Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik
ED ₅₀	Effektive Dosis mit 50 %- Läsionswahrscheinlichkeit
FEM	Finite-Elemente-Methode
FFT	Fourier-Transformation (engl. Fast Fourier Transform)
FoV	Sichtfeld (engl. Field of View)
FWHM	Halbwertsbreite (engl. Full Width at Half Maximum)
GaZS	Ganglienzellschicht

HFS	Henle-Faserschicht
HBSS	Hanks' Kochsalzlösung (engl. Hanks' balanced saline solution)
IC	Interne Konversion (engl. Internal Conversion)
ICNIRP	Internationale Kommission zum Schutz vor nicht-ionisierender Strahlung (engl. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection)
IGS	Innere Grenzschicht
IKS	Innere Körnerschicht
IPS	Innere plexiforme Schicht
IR	Infrarotes Licht
Lidar	Light detection and ranging
LIDT	Laserinduzierte Zerstörschwelle (engl. Laser Induced Damage Threshold)
MAE	Maximal Erlaubte Energie (engl. Maximum Allowed Energy)
MEMS	Mikroelektromechanische Systeme (engl. Micro-Electro-Mechanical Systems)
MPE	Maximal zulässige Bestrahlung (engl. Maximum Permissible Exposure)
MVL	gerade noch erkennbare Läsion (engl. Minimum Visible Lesion)
NHP	Nicht-Humane Primaten
NIR	Nah-Infrarotes Licht
PI	Propidiumiodid
PRF	Pulswiederholrate (engl. Pulse Repetition Frequency)
PRS	Schicht der Photorezeptorfortsätze
PSF	Punktspreizfunktion (engl. Point Spread Function)
PS-OCT	Polarisationssensitive Optische Kohärenztomographie (engl. Polarization Sensitive Optical Coherence Tomography)
RPE	Retinales Pigmentepithel
SCL	Lederhaut (Sclera)
SiPM	Silizium-Photonenvervielfacher (engl. Silicon Photomultiplier)

SLM	Seibersdorf Laboratories Model
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis (engl. Signal-to-Noise Ratio)
SPAD	Single-Photon Avalanche Dioden
SRT	Selektive Retina-Therapie
SSW	(Laser-) Schädigungsschwellwert
ToF	Laufzeit (engl. Time of Flight)
UV	Ultraviolettes Licht
VR	Vibronische Relaxation
VIS	Sichtbares (engl. Visible) Licht

KONSTANTEN

c_0	Lichtgeschwindigkeit im Vakuum: $299\,792\,458 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$
h	Plank'sches Wirkungsquantum: $6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$
R	Molare, universelle Gaskonstante: $8,314 \text{ kg}\cdot\text{m}^2\cdot\text{s}^{-2}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$

LATEINISCHE SYMBOLE UND VARIABLEN

A, A_{Ap}	Fläche, Bestrahlte Flächengröße in m^2
A_{Reak}	Frequenzfaktor oder präexponentieller Faktor in s^{-1}
B	Bildgröße, Seitenlänge des retinalen Bilds in mm, μm
b, b_{det}, b_{Auge}	Bildweite in mm
c	Lichtgeschwindigkeit im Medium in $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$
$c_{Pro}(t)$	Konzentration denaturierter Proteine in $\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$
c_p	Spezifische Wärmekapazität des Gewebes in $\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
D	Brechkraft in m^{-1}
D_{ges}	Absolute, kumulative (Energie-)dosis in $\text{J}\cdot\text{m}^{-2}$
d_{Lidar}	Distanz bzw. Reichweite des Sensors in m

d_{spot}	Retinaler Spotdurchmesser bzw. retinale Bildgröße in μm
E_A	Aktivierungsenergie in $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$
E_e	Bestrahlungsstärke in $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$
E, E_{Puls}	Energie bzw. Pulsenegie in J
f, f_{Auge}	Brennweite in mm
$f_{\text{Abs}}, f_F, f_{\text{Phz}}$	Frequenz in s^{-1}
G	Gegenstandsgröße in m
G_0	Geometriefaktor der Lidargleichung (-)
g	Gegenstandsweite in mm
g_x, g_y	Längen bzw. Integralgrenzen für die Bestimmung des Faktors η_{Retina} in mm
I	Intensität in $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$
k	Dimensionsloser Extinktionskoeffizient (Optik); Imaginärteil des dimensionslosen, komplexen Brechungsindex
k_{leit}	Wärmeleitfähigkeit des Materials in $\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
k_{Reak}	Reaktionsgeschwindigkeitskonstante (-)
N	Anzahl ausgesandter Pulse (-)
n	Dimensionsloser, komplexer Brechungsindex (-)
n_r	Realteil des dimensionslosen, komplexen Brechungsindex (-)
P	Wahrscheinlichkeit bei der Probit-Analyse (-)
P, P_{Peak}	Leistung, Spitzenleistung in W
Q, Q_{bio}	Wärme, Wärmequelle bzw. biologische Wärmequelle in J
q	spezifische Dosis bei der Probit-Analyse in Einheit der jeweiligen Größe
q_s	Wärmestrom oder Wärmefluss in $\text{J}\cdot\text{s}^{-1} = \text{W}$
q''_s	Wärmestromdichte in $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$
r	Radius in mm

R	Reflektivität (-)
s_{Pix}	Abmessung der Abbildung eines Pixels in mm
SE	Standardfehler der Regressionskoeffizienten in Einheit der jeweiligen Größe
T	Absolute Temperatur in K
$t, \Delta t$	Belichtungsdauer, Expositionsdauer, Zeitdauer in s
u_i, u_1, u_2, \dots	Unsicherheit(en) in Einheit der jeweiligen Größe
x	logarithmierter Dosiswert bei der Probit-Analyse (-)
x_i, x_1, x_2, \dots	Linear unabhängig Eingangsvariable(n) in Einheit der jeweiligen Größe
Y	Probit-Wert bei der Probit-Analyse (-)
z	Eindringtiefe in das Medium in cm
z_y	Gesamtvariabilität bezogen auf den ED ₅₀ in Einheit des ED ₅₀
$z_{\alpha/2}$	kritischer Wert der Normalverteilung (-)

GRIECHISCHE SYMBOLE UND VARIABLEN

α_{abs}	Absorptionskoeffizient in cm ⁻¹
$\alpha, \alpha_{\text{min,max}}$	Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle (minimal, maximal) in mrad
α_{therm}	Thermische Diffusivität in m ² · s ⁻¹
δ	Einfallswinkel in Grad
η_{Retina}	Intraokularer Faktor (-)
γ_x, γ_y	Akzeptanzwinkel bzw. Breite der Feldblende in mrad
κ	Wärmeleitfähigkeit in W · m ⁻¹ · K ⁻¹
λ	Wellenlänge der optischen Strahlung in nm
μ	Mittelwert in Einheit der jeweiligen Größe
ρ	Dichte in kg · m ⁻³

σ	Standardabweichung in Einheit der jeweiligen Größe
τ	Pulsdauer in ns
$\tau_{\text{th}}, \tau_{\text{Mel}}$	Thermische Ausbreitungszeit in s, Thermische Ausbreitungszeit eines Melanosoms in s
ω	Kreisfrequenz in s^{-1}

1 EINLEITUNG

In einer beeindruckenden Veröffentlichung aus dem Jahr 1867 [1] widmete sich Hermann von Helmholtz der Physiologie des menschlichen Auges. Er stellte für diese Zeit bemerkenswerte Zusammenhänge in Bezug auf die Strahlung im Auge und dem optischen Abbild auf der Retina auf, das er analytisch beschreiben konnte. In diesem Zuge veröffentlichte er eines der bedeutendsten Augenmodelle. Helmholtz – der Erfinder des Ophthalmoskops – betrachtete das optische Abbild auf der Retina u. a. direkt durch die Cornea an weißen Kaninchen und benannte es Netzhautbild. Heute, mehr als 150 Jahre nach Helmholtz Veröffentlichung, stehen die Netzhautbilder, die durch Laserstrahlung von optischen Lasersystemen im Auge entstehen, weiterhin im Fokus der Forschung und werden z. B. mithilfe von Simulationen mit vergleichbaren Augenmodellen untersucht. Zudem war Helmholtz bereits bekannt, dass die Netzhaut empfindlich gegenüber Licht ist und starke Lichtintensität, den Augen “dauernden Schaden zu thun” [2] kann. [1–3]

1.1 MOTIVATION

Helmholtz' Wissen über dauerhafte, retinale Schäden von starker Lichtintensität ist natürlich und speziell für Lasertechnologien und optische Produkte mit Laserstrahlung heutiger Zeit relevant. Da optische Produkte mit Laserstrahlung vermehrt in Umgebungen um und mit dem Menschen eingesetzt werden, gibt es eine potentielle retinale Gefährdung. Daher ist eine Betrachtung der Augensicherheit für die Anwendungsfälle stets nötig. Neuartige, scannende Laserprodukte, wie z. B. Light detection and ranging (Lidar)-sensoren und Datenbrillen mit gepulster Strahlung und Strahlformung, werden meist von der Architektur komplexer und zudem miniaturisiert. Die Architektur dieser optischen Anwendungen beinhaltet Optiken oder mechanisch bewegliche Elemente, die die einfallende Laserstrahlung formen, ablenken oder in sonstiger

Weise gezielt manipulieren, um z. B. ein Sichtfeld (engl. Field of View) (FoV) abzudecken oder auf eine bestimmte Bildebene abzubilden. [4–7] Durch das Scannen können komplexe Bestrahlungsszenarien entstehen (Abs. 2.6, Abs. 3), die z. B. unregelmäßig gepulst, nicht uniforme Geometrien des retinalen Bildes aufweisen [8, 9] oder zeitlich veränderliche retinale Bilder sind. [10] Neuartige Laseranwendungen können aufgrund des schrägen Einfalls ins Auge, der Strahlformung und Ablenkung an den optischen Grenzflächen, die stets mit optischen Aberrationen behaftet sind, asymmetrische, retinale Bilder im menschlichen Auge erzeugen. Diese retinalen Bilder sind vermehrt astigmatisch und komatös, es können auch Donut- oder Ringgeometrien auftreten.

In den aktuell zu Grunde liegenden Betrachtungen und Berechnungen für die Augensicherheit, werden vereinfachte Annahmen für komplexe Architekturen getroffen, also bspw. auf kreisrunde, retinale Bilder vereinfacht (Abs. 2.9). Diese Vereinfachung ist im Rahmen der internationalen Lasersicherheitsnorm IEC 60825-1:2014 [11] in Berechnungsvorschriften für Hersteller vorgeschrieben. D. h. diese Vereinfachung ist bei der Berechnung der Maximal zulässige Bestrahlung (engl. Maximum Permissible Exposure) (MPE) der Laserprodukte enthalten. Die Augensicherheit der Produkte wird dann u.a. durch die Verwendung von Sicherheitsfaktoren in der Lasersicherheitsnorm abgesichert. Die Vereinfachungen bei der Bewertung der asymmetrischen, retinalen Bilder bedeuten jedoch ein Ausbleiben der komplexen Betrachtung des realen Szenarios. Des Weiteren drängt sich eine Überprüfung der Vereinfachungen in der Berechnung nach der Lasersicherheitsnorm (Abs. 2.9) auf. Ebenfalls ist eine Betrachtung der Grundlagen von asymmetrischen retinalen Bildern und damit vom sogenannten retinalen (Laser-) Schädigungsschwellwert (SSW) bei asymmetrischen Bestrahlungsszenarien von Bedeutung. Hierbei stellt sich die Frage, ob die Höhe der verwendeten Sicherheitsfaktoren angemessen ist.

Für Laserprodukte mit maximaler Performance ist es deshalb grundsätzlich sinnvoll, die retinalen SSW für definierte Expositionsszenarien bestimmen zu können. Je näher man am realitätsnahen Expositionsszenario mit der Methode zur Bestimmung des retinalen SSW ist, desto angepasster können die zulässigen Grenzwerte und Sicherheitsfaktoren für das jeweilige Produkt berechnet und bewertet werden. Dafür gibt es zwei Motivationen: Einerseits können dadurch Laserprodukte besser optimiert werden, indem man zum Beispiel die ausgesetzte Leistung näher an die Grenzwerte annähert und die Produktperformance dadurch verbessert (Abb. 1.1, links). Zweitens existieren im aktuellen Stand der

Technik Wissenslücken hinsichtlich der Lasergewebeinteraktionen und den retinalen Schädigungsmechanismen, weshalb Rückführungen auf symmetrische retinale Bilder möglicherweise augensicherheitstechnisch relevante Einflüsse beinhalten können. Die Größe der augensicherheitstechnisch bekannten Einflüsse ist noch nicht bekannt, oder die augensicherheitstechnisch relevanten Zusammenhänge selbst noch nicht ausreichend identifiziert, da bisher die Methoden dafür fehlen. Für die Produktsicherheit ist es besonders relevant: Bei Erkenntnissen zu gering gewählter Sicherheitsfaktoren, d. h. der SSW ist zu nah an dem zulässigen Grenzwert und es besteht ein mögliches Sicherheitsrisiko, müsste der Sicherheitsfaktor erhöht werden (Abb. 1.1, rechts). Dies kann durch eine Anpassung der Grenzwerte oder Berechnungsvorschriften erfolgen.

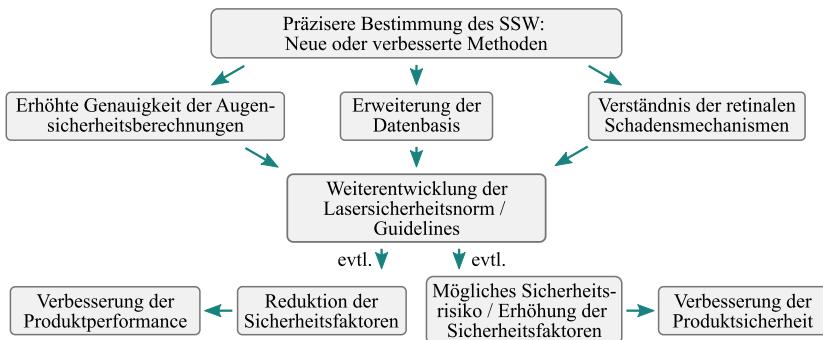


Abbildung 1.1: Einordnung der Entwicklung neuer und besserer Methoden zur Bestimmung von SSW in den Kontext der Produktsicherheit und der Lasersicherheitsnorm

1.1.1 LIDARSENSOR MIT LINIENSCAN-ARCHITEKTUR

Das erste Produktbeispiel dieser Arbeit ist ein Lidarsensor mit Linienscan-Architektur, der eine dreidimensionale Punktewolke im Raum erzeugt und zur Detektion von Objekten eingesetzt wird. Ein Lidarsensor sendet für die Detektion Laserpulse aus und führt dazu eine Messung der Laufzeit (engl. Time of Flight) (ToF) der Pulse durch. Hierbei ist die Performance des Sensors bzw. die Reichweite proportional zur Wurzel der ausgesendeten Pulsennergie, die durch die Augensicherheit des Produkts begrenzt wird (Abs. 2.6.1; Gl. 2.16).

1.1.2 DATENBRILLE MIT RETINASCAN

Ein zweites Beispiel für scannende, optische Technologien ist eine Datenbrille mit Retinascan. Diese Systeme erzeugen visuelle Strukturen und Elemente im Sichtfeld des Benutzers in Form eines Abbilds auf dessen Netzhaut. In diesem Beispiel hingegen ist es nicht die Reichweite bzw. Leistung des Produkts, die durch eine Mehrerkenntnis hinsichtlich der SSW verbessert werden könnte. Da die Helligkeit der Laserdioden einer Datenbrille ausreicht, um den Menschen stark zu blenden, bevor die zulässige Bestrahlungsstärke erreicht wird, ist der Kernpunkt in diesem Beispiel die Komplexität der Augensicherheitsbetrachtung. Das Expositionsszenario einer Datenbrille kann asymmetrische, retinale Bilder in Kombination mit mehreren kohärenten Lichtquellen und dem Retinascan-Mechanismus enthalten, was die Betrachtung hochkomplex macht. Erzielbare Mehrerkenntnisse bzw. Vorteile in dem Fall einer Datenbrille sind

- ein besseres Verständnis im Sinne der Überlagerung der einzelnen retinalen Bilder der vier Lichtquellen,
- das grundlegende Verständnis des scannenden Expositionsszenarios hinsichtlich der Augensicherheit und
- die kostenmäßige Optimierung des Produkts bei äquivalenter Augensicherheit unter Berücksichtigung der Wahrnehmung. Der Hintergrund ist, dass bei schrägem Einfall in das Auge ein asymmetrisches Bild resultiert und komplexe optische Elemente zur Strahlablenkung bzw. -formung benötigt werden. Diese Elemente sind häufig Spezialkonstruktionen und damit keine Standardkomponenten. Wäre ein besseres Verständnis hinsichtlich der Augensicherheit gegeben, könnten Datenbrillen direkt nach dem Kriterium der Augensicherheit und dadurch effizienter konstruiert und diesbezüglich optimiert werden.

Bei der Datenbrille spielen vermehrt die Langzeitbestrahlungen und damit Schädigungen durch Langzeitmechanismen, wie photochemische Schädigung bei Blaulichtbestrahlung, eine Rolle (Abs. 2.3).

1.2 DATENBASIS FÜR DIE INTERNATIONALE LASERSICHERHEITSNORM

Die internationale Lasersicherheitsnorm IEC 60825-1:2014 [11] basiert auf in Experimenten empirisch und in Simulation bestimmten SSW unterschiedlichster Parameterbereiche (Abs. 2.5) sowie der Einschätzung und Interpretation von Experten. [12–14] Die resultierenden Messergebnisse und Daten werden als Datenbasis bezeichnet und es handelt sich um eine Datenbasis der SSW in Form von Daten aus Dosis-Antwortkurven (Abs. 2.4). Diese Daten sind hauptsächlich in Schädigungsexperimenten erzeugt worden. In-vivo Experimenten an Affen aus den 1970er und 1980er Jahren sind hinsichtlich der Anzahl und der Interpretierbarkeit die für die Lasersicherheitsnorm wichtigsten Experimente. Nicht-Humane Primaten (NHP) sind dabei als Modell dominierend zur Bestimmung von SSW bzw. die Ergebnisse mit diesem Modell bilden den Großteil der Datenbasis. Teils wurden auch Kaninchen eingesetzt. [15]

Speziell bei wiederholt gepulsten Systemen mit Pulsdauern im Nanosekundenbereich, wie sie z. B. bei Lidarsensoren und Datenbrillen mit Retinascan eingesetzt werden (Abs. 3.1.1, Abs. 3.1.2), ist die Anzahl der Literaturquellen und damit der verfügbaren Daten klein. D. h. es sind nur wenige Parameterbereiche im Nanosekundenbereich hinsichtlich des SSW vermessen und einige Konstellationen gar nicht vermessen. Um die geringe Datenbasis zu verdeutlichen, sind alle verfügbaren Multipulsexperimente aus der Literatur, in denen SSW bestimmt worden sind, in Tab. 1.1 dargestellt.

Insbesondere für Lidarsysteme mit einer Wellenlänge von 905 nm ist die Datenbasis im Multipulsbereich extrem klein. [9, 35] 905 nm sind im Automobilbereich die maßgebende Wellenlänge bei Lidarsensoren und bspw. im Jahr 2021 entspricht diese Wellenlängenkonfiguration 69 % aller Lidarsensoren im Markt und ist damit für diese Arbeit besonders relevant. [4, 36] Lipp spricht in diesen Parameterbereichen (Nah-Infrarotes Licht (NIR), kHz-Pulswiederholrate (engl. Pulse Repetition Frequency) (PRF), ns-Pulse) von „einem Mangel an vertrauenswürdigen Daten“ [35] und kritisiert den uneinheitlichen Reduktionstrend aller Multipulsdaten bei zunehmender Pulsanzahl. [35] Zudem merkt Lipp an, dass die Vergleichbarkeit der existierenden Daten im grünen Wellenlängenbereich bei 532 nm erschwert ist, da viele Einflüsse für die Messung eine Rolle spielen. [35] Dies gilt generell für alle Wellenlängen und damit auch für die betrachtete Wellenlänge von 905 nm, da die Schädigungsexperimente

Tabelle 1.1: Gegenüberstellung aller Experimente mit Multipulsstrahlung zur Bestimmung von SSW (In-vivo und Ex-vivo Experimente) aus der Literatur. Bei einer Variation der Parameter wird ein Intervall angegeben und Zelle mit * versehen. Die Abmessungen des Spots entsprechen dem Durchmesser auf der Retina (Sonderfälle: ^a: Messung an der Cornea vor Eintritt ins Auge; ^b: rechteckige bzw. quadratische Spotgeometrie). (Herbst '25: Experimente dieser Arbeit) Abkürzungen: E: Ex-vivo Explantexperiment, G: Gaußprofil, Ka: Kaninchen, M: Macula, NHP: Nicht-Humane Primaten, P: Paramacula, S: Schwein, T: Top-Hat Strahlprofil, -: keine Angabe.

Erstautor + Jahr	Art	Wellenlänge (nm)	Pulsdauer	Pulsanzahl	Strahlprofil	Auswertungszeitpunkt (h)	Abmessung Spot (μm)	Pulswechselrate (Hz)
Skeen '72 [16]	NHP, M	514,5	10 μs	1–5000*	G	1	1500 ^a	2–10 ⁴ *
Ebbers '73 [17]	NHP, -	1060	10 ns	1–20	-	1	3000 ^a	10/20
Ebbers '74 [18]	NHP, P	905	20/30 ns	8–27*	-	1	7000 ^a	40/10 ³
Gibbons '74 [19]	NHP, M	514,5	40 μs	1–500*	G	-	-	10 ² /10 ³
Hemstreet '78 [20]	NHP, M	1064	270–840 ns*	1–5 · 10 ⁴ *	G	1	1,5 ^a	0,1–10 ⁴
Griess '80 [21]	NHP, M, P	532/1064	16 ns	1–10 ²	G	1/24	30/900	10
Lund '81 [22]	NHP, P	532–1064*	20–500 ns*	1–9,6 · 10 ⁵ *	G	2	3000 ^a	10–120*
Roider '93 [23]	Ka	514	5 μs	1–500*	T	2/24	110	500
Stolarski '99 [24]	NHP, P	800	130 fs	1–10 ³ *	-	1/24	-	-
Brinkmann '00 [25]	E, S	527	0,25–3 μs	1–10 ⁴	T	-	47	500
Framme '02 [26]	Ka	514/527	0,2 μs – 200 ms*	10 ²	T	2	102	500
Schüle '03 [27]	Ka	514–532*	8 ns–5 μs	1–10 ² *	T	-	116	10–500*
Framme '04 [28]	Ka	527	0,2/1,7 μs	1–10 ² *	T	0,5	116	100
Rögener '04 [29]	E, S	532	6 μs	1–10 ²	T	0,5	16	500
Schüle '05 [30]	E, S	514	5 μs –3 ms*	192–546*	T	-	50	-
Framme '08 [31]	Ka	532	8 ns	1/10	T	-	102	10
Lund '09/'14 [32, 33]	NHP, P	532	7 ns	1–10 ³ *	T	1/24	100/ 500	10
Lund '14 [34]	NHP, P	532	100 μs	1–10 ³ *	T	1/24	100	50/10 ³
Lipp '21 [35]	E, S	532	1,8 ns	1–2 · 10 ⁴ *	T	0,25	319 ^b	25
Herbst '23/25 [9]	E, S	532	2,2 ns	1–10 ³ *	T	0,25	70– 320 ^{*b}	20

generell von vielen Einflüssen geprägt sind. Im Folgenden sind daher ein paar der wichtigen, kritischen Punkte zur Durchführung der Versuche im Hinblick auf die Datenbasis zusammengefasst:

- Die Mehrzahl der durchgeföhrten Experimente in für Lidarsensoren relevanten Parameterbereichen sind mit Messequipment aus den 1970er und 1980er Jahren vollzogen. Die dafür eingesetzte optische Messtechnik besitzt eine geringere Messgenauigkeit, als es dem aktuellen Stand der Technik entspricht. Ein Beispiel dafür ist die Pulsenenergiemessung, Pulsdauermessung sowie die Vermessung der Spotgeometrie auf der Retina oder am Auge. Zeitlich bis zur Quelle von Lund aus dem Jahr 1981 [22] ist bspw. die retinale Spotgröße daher nur anhand des einfallenden Strahls und des Spotdurchmessers an der Cornea gemessen und abgeleitet worden (Griess [21]). Teilweise wird jedoch nicht darauf eingegangen, wie die Messung erfolgte. Eine weitere Möglichkeit ist die Abschätzung anhand des Läsionsdurchmessers. Beide Möglichkeiten beinhalten jedoch von der Höhe schwer abzuschätzende Messungenauigkeiten, da bspw. für die Ableitung Annahmen über die optische Qualität und Transparenz des Auges gemacht werden müssen. [37, 38]
- Ebenso spielt das Strahlprofil eine wesentliche Rolle für den SSW, was in dem Großteil der Datenbasis als Gauß- oder gaußähnliches Profil angegeben ist. Ein Vergleich mit dem aktuellem Stand der Technik zeigt, dass eine Strahlparameterproduktmessung zu früherem Zeitpunkt noch entweder nicht möglich war oder mit hoher Ungenauigkeit verbunden war. D. h. das Strahlprofil ist in vielen Literaturquellen nicht ausreichend charakterisiert.
- Die wissenschaftlich Forschenden haben uneinheitliche Expositions- und Messparameter, Auswertezeitpunkte und sonstige Einstellungen getroffen, sodass eine Vergleichbarkeit der vorhandenen Literaturquellen erschwert ist. Auch im aktuellen Stand der Technik sind noch keine validierten Umrechnungsmöglichkeiten sondern nur grobe Abschätzungen vorhanden, um z. B. von der Spotgröße a nach Spotgröße b umzurechnen oder den Betrahlungsort der Paramacula bei NHP mit der Macula zu vergleichen. Das erschwert die Arbeit mit SSW und den vorhandenen Quellen.
- Es ist ein wesentlicher Bedienereinfluss bei den Versuchen zur Läsionserkennung vorhanden. [14]

Obwohl Ebbers et al. [18] (Tab. 1.1) die relevante Wellenlänge (905 nm) vermessen haben, kann der für Lidarsensoren relevante Parameterbereich nur bedingt abgedeckt werden. Dies liegt an der unregelmäßigen Intensitätsverteilung des Laserstrahls und der Strahlqualität des verwendeten Arrays aus 320 Laserdioden, was zudem auch nicht näher charakterisiert ist. Des Weiteren ist die PRF der Experimente mit 1 kHz kleiner, als es bei marktüblichen Lidarsystemen der Fall ist (Abs. 3.1.1). In diesem Parameterbereich kommt hin-

zu, dass auch für Einzelpulse wenige Literaturquellen existieren. Dies liegt an technischen Voraussetzungen und einem Nichtvorhandensein von Laserquellen mit ausreichend Pulsennergie, auch in Verbindung mit einer hohen PRF. Erst in den vergangenen Jahren sind Laserquellen, z. B. Halbleiterlaser bzw. Oberflächen- und Kantenemitter, die in Lidarsensoren eingesetzt werden [39], verfügbar. D. h. die technologische Weiterentwicklung ermöglicht die Herstellung von Sensoren, allerdings sind Einzelpulsschädigungsexperimente mit ausreichend Leistung und einem definierten Bestrahlungsszenario noch nicht erzielt worden. Das liegt im konkreten Fall an der benötigten Dauerstabilität der Messaufbauten. Ein zweiter Punkt ist die ungenügende Minimierung der Verlustenergie bei der Strahlformung im Bestrahlungsaufbau, d. h. es ist nicht ausreichend Energie an der Probe verfügbar.

Zusammenfassend lässt sich demnach festhalten, dass die Lasersicherheitsnorm auf einer Datenbasis beruht, die speziell in den genannten Bereichen Unsicherheiten aufweist und zudem noch nicht ausreichend charakterisierte Parameterbereiche besitzt. In diesen für Lidarsensoren relevanten Parameterbereichen sind daher entsprechende Sicherheitsfaktoren, auch als Reduktionsfaktoren bezeichnet, in der Norm enthalten, um trotz der Unsicherheiten in der Anwendung die Augensicherheit zu gewährleisten. [14] Durch die Verwendung der Sicherheitsfaktoren werden die in der Abb. 1.1 beschriebenen Zusammenhänge hinsichtlich der Produktsicherheit damit besonders bedeutsam. Darin besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, die Produktperformance zu verbessern.

Jean und Schulmeister beschreiben „das aufgrund der zeitaufwendigen Durchführung der Experimente sowie ethischen und ökonomischen Gesichtspunkten der experimentelle Ansatz nicht alle Informationen für alle möglichen Expositionen liefern kann“ [40]. Es existieren daher auch simulative Methoden, die mithilfe der vorhandenen NHP Daten validiert werden (Abs. 4). [15, 41] Zur Bestimmung von SSW in nicht durch Experimenten abgedeckten Parameterbereichen existieren hinsichtlich der Wellenlänge Interpolationen (Abs. 2.5), wie das sogenannte “Action Spectrum” von Lund und Edsall [42]. Dieses “Action Spectrum” beschreibt den SSW im Abhängigkeit von der Wellenlänge.

Alle Multipulseexperimente aus Tab. 1.1 bis auf die letzte Zeile, die dieser Arbeit entspricht, sind mit zirkularen oder quadratischen Bestrahlungsszenarien durchgeführt worden. Da neuartige optische Systeme allerdings asymmetrische Profile erzeugen können, ist die Datenlage für alle vom symmetrischen Laserstrahl abweichenden Experimente und Simulationen, auch bei Einzel-

pulseexperimenten, in Tab. 1.2 dargestellt. Es existieren keine experimentell bestimmten SSW bei elongierten oder asymmetrischen Bestrahlungsszenarien. [43] Beatrice und Lund [44] untersuchten elongierte retinale Bilder mit abgeleiteten Abmessungen von 60–85 µm auf 420 µm, die durch Schlitzblenden bei der Bestrahlung von NHP erzeugt werden. Allerdings sind keine SSW bestimmt worden, sondern nur ob diverse Laser eine Läsion erzeugen und welche Geometrie die Läsion besitzt. Das retinale Bild bei Ebbers [18, 45] ist ein unregelmäßiges, eher zentriertes Abbild der Laserdioden und damit kaum elongiert, zudem auch nicht charakterisiert. Daher existieren in diesem Bereich keine Schädigungsexperimente. Schulmeister et al. [46] betrachtete zum ersten Mal rechteckige und damit elongierte Profile in einer gepulsten Bestrahlung, während viele andere Quellen zirkulare Quellen in einer Scanbewegung über die Retina untersuchten. Kotzur et al. [8, 47] betrachteten zum ersten Mal elongierte Gaußprofile, die allerdings ebenfalls eine Symmetriearchse enthalten. Oian et al. [48] beschreiben ein Modell zur Simulation von arbiträren, asymmetrischen, retinalen Bildern, bestimmten und veröffentlichten allerdings nur ein symmetrisches, drei auf drei Array aus gleichen, symmetrischen Gaußprofilen. Daher wird diese Quelle nicht in Tab. 1.2 aufgeführt. D. h. Untersuchungen zu asymmetrischen Profilen sind bisher nicht veröffentlicht worden. Im Allgemeinen sind elongierte Strahlprofile noch nicht in Experimenten, sondern nur in Simulationen hinsichtlich des SSW untersucht worden.

In einem ersten Schritt drängt sich daher die Bestimmung von SSW für ein stationäres, retinales Bild mit Elongation und oder Asymmetrie in Experimenten auf. Für die Simulation sind beliebig asymmetrische Bilder von Relevanz für diese Arbeit. Dafür müssen die bestehenden Methoden (Abs. 4) im experimentellen und simulativen Bereich erweitert werden.

Es existiert daher eine offene Fragestellung hinsichtlich der Größe der Sicherheitsfaktoren, was bei optischen Laserprodukten, wie z. B. Lidarsensoren, aufgezeigt werden kann. Ferner ist es notwendig, die Sicherheitsfaktoren und Reduktionsfaktoren für den jeweiligen Parameterbereich bzw. das Expositionsszenario bestimmen zu können. Möglicherweise kann sich diese offene Fragestellung bei zusätzlichen Scanbewegungen von asymmetrischen, retinalen Bildern verstärken. Daher ist eine Untersuchung der realitätsnahen, asymmetrischen Expositionsszenarien nötig.

Tabelle 1.2: Überblick über vom zirkularen Fall abweichende Experimente und Simulationen zur Bestimmung von SSW, auch im scannenden Expositionsszenario. (Herbst '25: Experimente und Simulationen dieser Arbeit) Abkürzungen: Dm: Durchmesser, Ex-v: Ex-vivo / Experiment mit Gewebe, In-v: In-vivo / Tierversuch, Ka: Kaninchen, M: Macula, Men: Mensch, NHP: Nicht-Humane Primaten, P: Paramacula, R: Rind, RPE: RPE Gewebe, S: Schwein, SSW: (Laser-)Schädigungsschwellwert, -: keine Angabe.

Erstautor + Jahr	Art	Probe	Wellenlänge (nm)	Beschreibung / Strahlprofil
Ebbers '72/74 [18, 45]	In-v, NHP	P	905	Unregelmäßig, Abbild eines Laserdiodenarrays
Kennedy '04 [49]	In-v, NHP	P, M	590	Ringprofil; Außen-Dm 74, 163 und 298 µm
Alt '05 [50]	Ex-v, R	RPE	532	Gauß; Dm 20 µm; Scan (300 µm)
Alt '05 [50]	In-v, Ka	-	532	Gauß $M^2 = 1,4$; Dm 27,5 µm; Scan (300 µm)
Framme '07 [51]	In-v, Ka	-	532	Gauß; Dm 18,1 µm; Scan (450 µm)
Husinsky '08 [52]	Ex-v, R	RPE	532	Gauß; Dm 288 µm; Scan (2 mm)
Schulmeister '08 [46]	Sim, NHP	-	532	Rechteckprofil 30 µm– 2,1 mm; Ringprofil (-)
Schulmeister '08 [46]	Sim, NHP	-	532	Gauß; Dm 25 µm–1 mm; Scan (2 mm)
Schulmeister '09 [53]	Sim, Men	-	532	Gauß; Dm 25 µm–1 mm; Scan (2 mm)
Kotzur '20/21 [8, 47]	Sim, Men	RPE	530	Elliptischer Gauß, Elliptischer Top-Hat, Rechteck; 83,4 µm x 83,4–2502 µm
Herbst '23/25 [9]	Ex-v, S	RPE	532	Rechteck, Top-Hat; 70 µm x 280 µm
Herbst '24/25 [54]	Sim, Men	M	530	Asymmetrisches Profil; Außen-Dm 140 µm

1.3 ZIELE UND STRUKTUR DER ARBEIT

Für die Untersuchung der realitätsnahen, asymmetrischen Expositionsszenarien werden in dieser Arbeit sowohl die messtechnische Methode der Ex-vivo Explant Experimente als auch die simulative Methode der thermischen Modellierung weiterentwickelt und durchgeführt. Damit soll die Forschungshypothese untersucht werden, ob es mit messtechnischen und simulativen Methoden möglich ist, von den rotationssymmetrischen Fällen abweichende, retinale Expositionsszenarien hinsichtlich des SSW zu untersuchen. Das Ziel der Arbeit ist es, die bereits existierenden, messtechnischen und simulativen Methoden zur Bestimmung von SSW zu verbessern.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf dem stationär gepulsten Fall mit asymmetrischen, retinalen Bildern, da die Komplexität der Augensicherheitsbetrachtungen, speziell im Scanbetrieb von scannenden, optischen Produkten sehr hoch ist. Da die zu Grunde liegenden Schadensmechanismen und vor allem das Zusammenspiel noch nicht im Detail verstanden ist, sollte zunächst die Be- trachtung des stationären Falls erfolgen bzw. Grundlage für weitere Forschung

sein. Es wird jedoch in der Arbeit zudem mit Abschätzungen des scannenden Falls motiviert, welche Einflüsse zu erwarten sind. Dies hat den Hintergrund, dass es zum aktuellen Stand der Technik Unklarheiten und Verbesserungsvorschläge für die komplexen Augensicherheitsbetrachtungen und oder die Bewertungen von scannenden optischen Laserprodukten unter den Expert*innen der Lasersicherheit gibt. Konkrete Vorschläge zur normativen Betrachtung von scannenden, optischen Systemen und sogenannten zeitlich variierenden retinalen Bildern (engl. time-varying retinal image pattern) von Schulmeister [10] verdeutlichen dies. Zudem ist von den Schädigungsmechanismen nur der thermische Schädigungsmechanismus umfänglich modellierbar, weshalb zunächst bei einer stationären Betrachtung wichtige, grundlegende Erkenntnisse erwartet werden. Im scannenden Fall findet eine Überlagerung mit zeitlichen Effekten statt, was die Komplexität erhöht. Im stationären Fall können die Expositionsszenarien einfacher hinsichtlich eines Parameters, wie z. B. der Elongation des stationären retinalen Bilds, untersucht werden.

Ziele dieser Arbeit Die Ziele dieser Arbeit sind folgendermaßen definiert:

- Der Aufbau und die Konzipierung eines messtechnischen Setups zur Durchführung von Ex-vivo Explant Experimenten mit anpassbarer Geometrie des Expositionsszenarios steht im Fokus der messtechnischen Versuche. Zudem soll eine besonders definiertes Spotprofil in Form einer hohen Flankensteilheit erzielt werden. Mit diesem Setup sollen SSW von elongierten Strahlprofilen bestimmt werden.
- Zweitens ist die Bestimmung der Einflussfaktoren und Unsicherheiten, vorrangig die biologische Variabilität von Schweinegewebe, bei Ex-vivo Explant Experimenten wichtig für die Etablierung dieser Methode. Dadurch soll das Verständnis erlangt werden, welche der Messunsicherheiten die Experimente und den jeweiligen SSW maßgeblich beeinflussen. Dies soll weitere Erkenntnisse auf die Frage liefern, warum die Vergleichbarkeit der Literaturquellen teilweise erschwert ist bzw. warum die einzelnen Ergebnisse aus der Literatur voreinander abweichen.
- Durch ein Aufzeigen der Möglichkeiten von Ex-vivo Experimenten mit Explantgewebe sollen Impulse für eine zukünftig mögliche gängige Praxis für diese Methode geliefert werden und eine Weiterentwicklung angestrebt werden. Dies dient dem ethischen Ziel, die Anzahl an In-vivo Versuchen an NHP zu verringern. Stattdessen soll die Verwendung von Schlachtabfällen als Ex-

plantgewebe für Untersuchungen von Laser-Gewebe-Interaktionen, speziell der Bestimmung von SSW, forciert werden.

- Im simulativen Bereich wird die Erweiterung bestehender thermischer Simulationsmodelle für zirkuläre Expositionsszenarien hin zu asymmetrischen Expositionsszenarien angestrebt. Dazu wird ein bestehendes retinale Schichtmodell mit weiterentwickelten Algorithmen zur Finite-Elemente-Methode (FEM) Simulation verwendet. Damit soll die Bestimmung des SSW über die Arrheniuskinetik durchgeführt werden. Daher beinhaltet diese Arbeit die grundlegende Methodenentwicklung bzw. das Erforschen von ethisch attraktiven, messtechnischen und simulativen Methoden zu Bestimmung von SSW.
- Mithilfe der Methoden soll eine Betrachtung von definierten, dem jeweiligen Laserprodukt entsprechenden, realitätsnahen Expositionsszenarien ermöglicht werden. In Beispielen sollen realitätsnahe Expositionsszenarien eines Lidar Sensors mit Linienscan Architektur betrachtet werden und dazu thermische SSW bestimmt werden. Das generelle Vorgehen für eine Betrachtung des Expositionsszenarios und Berechnung nach der Lasersicherheitsnorm soll in dieser Arbeit an Beispielen dargestellt werden.

Struktur dieser Arbeit In Kapitel 1 wird die Forschungshypothese dieser Dissertation vorgestellt und anhand der beiden Beispiele, Lidarsensor mit Linienscan und Datenbrille mit Retinascan, motiviert.

In Kapitel 2 werden die Grundlagen der Laser-Gewebe-Interaktionen an der Retina betrachtet sowie die aktuellen Zusammenhänge der internationalen Lasersicherheitsnorm dargelegt. Zudem wird der Stand der Technik von Lidar-systemen und Datenbrillen mit Retinascan hinsichtlich der Architektur der Laserprodukte und ihrer Laserstahlcharakteristik erläutert.

Darauf aufbauend werden in Kapitel 3 die Expositionsszenarien an der Retina anhand der beiden Beispiele dieser Arbeit charakterisiert und retinale Bilder von diesen scannenden, optischen Systemen in Messungen aufgenommen. Dazu wird der verwendete Messaufbau eines künstlichen Augenmodells und die Resultate vorgestellt. Des Weiteren soll der simulative Weg der Generierung von retinalen Bildern über z. B. Strahlberechnungsprogramme mit einem Augenmodell aufgezeigt werden.

In Kapitel 4 werden die in der Arbeit verwendeten Methoden zur Bestimmung der SSW herausgearbeitet und dargelegt. Es wird beschrieben, an welchen Stellen die Methoden für asymmetrische retinale Bilder erweitert werden. Im experimentellen Fall bedeutet dies den Aufbau eines Schädigungsmessaufbaus und die Vorstellung des darin enthaltenen Konzepts zur Strahlformung. Es werden die Prozessschritte zur Durchführung der Ex-vivo Experimente aufgezeigt und der Schädigungsmessaufbau charakterisiert. Im simulativen Teil wird auf die Erweiterungen eines bestehenden retinalen Schichtmodells eingegangen. Zur Durchführung wird ein Dreischrittprozess zur Bestimmung von SSW beschrieben. Eine Validierung des Modells schließt das Kapitel ab.

Die Ergebnisse aus der Methodenentwicklung und der Bestimmung der SSW mit der messtechnischen und simulativen Methode sind in Kapitel 5 enthalten. Die Ergebnisse aus der Durchführung der Multipulsschädigungsexperimente im Nanosekundenregime mit elongierten Strahlprofilen werden aufgezeigt. Die Größe aller Einflussfaktoren auf den SSW im Sinne von Messunsicherheiten werden dargestellt. Die Ergebnisse der thermischen Simulation unter der Nutzung eines auf NHP Daten validiertem, retinalen Schichtmodells werden präsentiert. Asymmetrische, retinale Bilder von Lidarsensoren werden hinsichtlich des thermischen SSW untersucht.

In der Diskussion werden die Erkenntnisse aus beiden Methoden strukturiert und die Eignung der Methoden für die Bestimmung von SSW asymmetrischer, retinaler Bilder im Sinne der Forschungshypothese bewertet. Es werden Potentiale und noch offene Fragestellungen der Methoden diskutiert. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse findet sich in Form eines Vorschlages einer gängigen Praxis für Ex-vivo Experimente in dieser Arbeit.

ZUSAMMENFASSUNG DES KAPITELS

- Lasersysteme besitzen ein Potential für eine retinale Schädigung des menschlichen Auges. Lidarsysteme und Datenbrillen mit Retinascan sind zwei Beispiele mit scannender Architektur, die eine Strahlablenkung beinhalten.
- Durch diese Strahlablenkung und einen schrägen Einfall in das Auge kann es zu retinalen Expositionsszenarien führen, die vom kreissymmetrischen Fällen abweichen und z. B. asymmetrisch und oder elongiert sein können.
- Die internationale Lasersicherheitsnorm gibt zulässige Grenzwerte (MPE) für eine augensichere Verwendung von Lasersystemen vor und enthält Berechnungsvorschriften für elongierte Expositionsszenarien. Diese betrachtet die eigentlichen, realen Expositionsszenarien jedoch nicht, sondern ver einfacht sie auf symmetrische. Auch die zugrundeliegende Datenbasis in Form von Experimenten zur Bestimmung von Schädigungsschwellwerten (SSW) ist fast ausschließlich symmetrisch.
- Eine Methodenerweiterung zur Bestimmung von SSW und eine Betrachtung von elongierten und realitätsnahen Expositionsszenarien bzw. retinalen Bildern drängt sich auf.

2 GRUNDLAGEN UND STAND DER TECHNIK

In diesem Kapitel werden Grundlagen zur Interaktion optischer Strahlung von Lasersystemen mit Gewebe, zu den SSW und der internationalen Lasersicherheitsnorm erläutert. Die Architektur von Lidarsensoren mit Linienscan sowie Datenbrillen mit Retinascan wird dargestellt.

2.1 WECHSELWIRKUNGEN OPTISCHER STRAHLUNG MIT MATERIE UND ZUGEHÖRIGE EFFEKTE

Trifft optische Strahlung auf Materie bzw. auf die Grenzfläche zwischen zwei Medien kann es zu fünf unterschiedlichen Prozessen, der Remission, Reflexion und weiterführend im Medium zu Transmission, Absorption und Streuung kommen. Bei der Remission, auch ungerichtete Reflektion genannt, propagiert die optische Strahlung ungerichtet zurück. Hingegen ist die gerichtete Reflexion eine Umlenkung der optischen Strahlung in einem bestimmten Winkel von der Grenzschicht und wird durch das Reflexionsgesetz beschrieben. Die Transmission entspricht einer Propagation der Strahlung durch das Medium hindurch. In diesem Fall tritt auch eine Abschwächung der Strahlungsintensität auf, d. h. es findet Absorption statt. Die Absorption ist eine Umwandlung der elektromagnetischen Strahlung in andere Energieformen und bedeutet eine Energieaufnahme im Medium in Form von Wärmeenergie oder chemischer Energie. Dies ist für alle Spektralbereiche optischer Strahlung (Ultraviolette Licht (UV); Sichtbares (engl. Visible) Licht (VIS); NIR; Infrarotes Licht (IR)) je nach den Eigenschaften des Mediums relevant. Im Medium findet dabei eine Strahlungsanregung des Mediums statt, was eine Schwingungs- bzw. Stoßanregung an Teilchen, wie z. B. Molekülen entspricht. Diese Anregung versetzt das Medium in einen Zustand höherer Energie. Absorption ist für diese Arbeit

besonders relevant, da sie einen Wärmeeintrag in das Medium bedeutet und damit zu einer potentiellen Schädigung im Gewebe führen kann. [55–61]

Ferner kann es im Medium an den Partikeln zu Streueffekten kommen, bei der die Art der Streuung von der Wellenlänge des Lichts im Verhältnis zu der Partikelgröße der streuenden Partikel im Medium abhängt. Dabei wird die Propagationsrichtung geändert. [55, 58, 61]

In optischen Anwendungen formuliert das Lambert Beer'sche Gesetz die exponentielle Abnahme der Strahlungsintensität in Abhängigkeit von der Ein- dringtiefe z und dem Absorptionskoeffizienten α des Mediums:

$$I(z) = I_0 \cdot \exp(-\alpha_{\text{abs}} \cdot z) \quad (2.1)$$

Dabei wird der Absorptionskoeffizient α_{abs} aus dem Imaginärteil k des komplexen Brechungsindex $n = n_r - i \cdot k$ zu

$$\alpha_{\text{abs}} = \frac{2 \cdot k \cdot \omega}{c} \quad (2.2)$$

mithilfe der Kreisfrequenz ω der elektromagnetischen Strahlung und der Lichtgeschwindigkeit c berechnet. Dieser Imaginärteil k des komplexen Brechungsindex n wird als Extinktionskoeffizient k bezeichnet. In biologischen Geweben findet Absorption von elektromagnetischer Strahlung hauptsächlich an Wassermolekülen oder größeren Molekülen, wie Pigmenten und Proteinen, statt. Von Bedeutung ist, dass Gewebe häufig inhomogen ist. Die sich im bestrahlten Volumen befindlichen Bestandteile des Gewebes und die darin enthaltenen (Makro-)moleküle bestimmen daher das Absorptionsverhalten und dies insbesondere lokal. D. h. optische Strahlung wird wellenlängenabhängig und spezifisch durch Moleküle im Gewebe absorbiert. [35, 52, 56, 58, 61]

2.1.1 LASER-INDUZIERTE ANREGUNG IM GEWEBE

Die drei wesentlichen Effekte zur Anregung im Gewebe durch optische Strahlung sind die strahlungslose Energieumwandlung zu Wärme, die Emission von Licht und das Starten von chemischen Reaktionen (Abb. 2.1). Diese Effekte sind alle wellenlängenspezifisch sowie gewebespezifisch und treten je nach der Höhe der absorbierten Energie und den Eigenschaften des Gewebes auf.

Die Grundlagen zur Emission von Licht werden in Abs. 2.1.4 beschrieben. Die Hintergründe der strahlungslosen Energieumwandlung werden direkt in diesem Unterkapitel weitergeführt, wobei weitere Erläuterungen in dieser Literatur [61, 62] zu finden sind. Photochemische Effekte treten vermehrt bei energiereicher UV Strahlung und Langzeitbestrahlungen auf (Abs. 2.3). [55, 61]

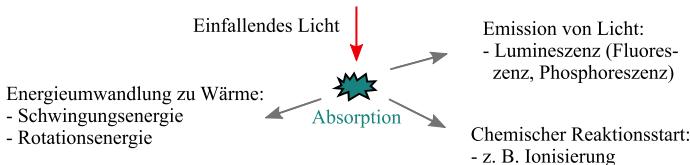


Abbildung 2.1: Absorbierte optische Strahlung kann zur Energieumwandlung in Wärme, einer Emission von Licht und dem Starten von chemischen Reaktionen führen. [nach [55]]

In dieser Arbeit liegt der Fokus auf monochromatischen Laserquellen. Wird Laserstrahlung im Gewebe absorbiert, kommt es zur laser-induzierten Anregung der Moleküle. Das Jablonski-Diagramm (Abb. 2.2) veranschaulicht die Anregungsprozesse und stellt die Energieniveaus in einem Atom oder Molekül dar. Bei den Energieniveaus wird im Jablonski-Diagramm zwischen elektronischen Energieniveaus, die den Anregungszuständen der Elektronen im Molekül (Abb. 2.2 schwarz) entsprechen, und vibronischen Energieniveaus unterschieden. Vibronische Energieniveaus stehen für die Molekülschwingungen durch Vibrationsanregung bzw. Schwingungen der Atomkerne sowie der Rotationsanregung bzw. Rotationsanregungen des Moleküls (Abb. 2.2 blau).

Der Energieeintrag erfolgt durch die Absorption eines Photons der Energie $E_{\text{Ph}} = h \cdot f_{\text{Abs}}$, wobei h das Plank'sche Wirkungsquantum und f_{Abs} die Frequenz des Photons ist. Dadurch wird das Molekül vom Grundzustand S_0 in den angeregten Zustand S_1 gehoben (Abb. 2.2). Im Gewebe entspricht dies einer Schwingungsanregung der Molekülbindingen, was eine Zunahme der oszillatorischen Eigenschwingungen und Rotationsschwingungen sowie eine Zufuhr von Bewegungsenergie E_{kin} bedeutet. Im Gewebe kann dies zudem die Anregung der Bindungselektronen des Moleküls sein und damit ein höherer elektronischer Energiezustand. Diese Elektronenanregung ist möglicherweise auf atomarer Ebene ein Elektronenübergang und auf makroskopischer Ebene die Oszillation der Bindungselektronen. Die Absorption und laser-induzierte Anregung ist ein sehr schneller Prozess, der etwa 10^{-15} Sekunden dauert. [35, 55, 61, 63]

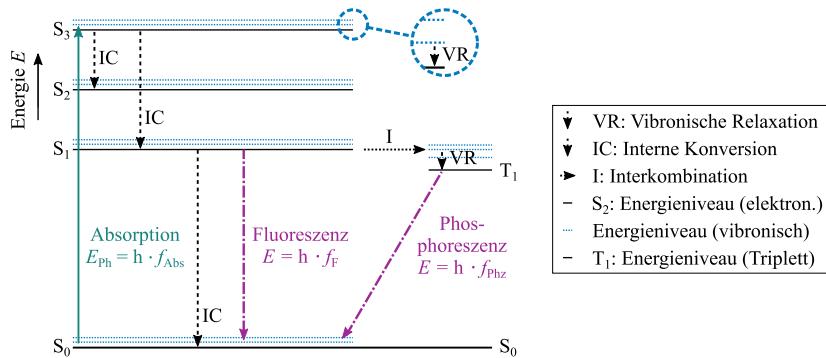


Abbildung 2.2: Energieniveaudarstellung (Jablonski-Diagramm) zeigt die Absorption eines Photons und die möglichen, resultierenden vibronischen Relaxationsübergänge sowie beide Licht emmitierenden Vorgänge Fluoreszenz und Phosphoreszenz bei der Anregung von Molekülen.

Die beiden primären, strahlungslosen Prozesse für die Energieumwandlung in Wärme bei der laser-induzierten Anregung sind die Vibronische Relaxation (VR) und die Interne Konversion (engl. Internal Conversion) (IC) (Abb. 2.2). Beide Prozesse führen zu einer Erhöhung der kinetischen Energie E_{kin} und haben damit eine Temperatursteigerung im Gewebe zur Folge hat. Die VR auf das energetisch niedrigste Schwingungsniveau des ersten angeregten Zustands ($S_1 = 0$) ist am wahrscheinlichsten (Schwingungsrelaxation). Die VR führt im Gewebe zu einer Temperaturerhöhung durch den Übergang von lokalen zu globalen Schwingungen und kann als Kollisionen mit der Umgebung verstanden werden. Dabei geben die Moleküle die Energie durch Stöße strahlungslos in einer Zeitspanne von 10^{-14} bis 10^{-11} Sekunden an umgebende Teilchen ab. Der Unterschied bei der zeitlich vergleichbar langen IC ist, dass bei der IC zudem von einem höheren, elektronischen (z. B. S_1) in einen niedrigeren Zustand (z. B. S_0) übergegangen wird (z. B. Orbitaländerung). [35, 55, 61, 63]

2.1.2 WÄRMELEITUNG

Es gibt drei Mechanismen der Wärmeübertragung: [59–61]

- Konduktion: Die Konduktion ist die Wärmeleitung bzw. Übertragung von Schwingungsenergien benachbarter Moleküle sowie der Stoß- und Impuls-

austausch von z. B. Leitungselektronen. Bei der Konduktion findet Wärmeübertragung immer ohne Materietransport statt (Festkörper). [59–61]

- Konvektion: Wärmeübertragung durch Strömung von Materie mit inkludiertem Massentransport wird als Konvektion bezeichnet. [59–61]
- Wärmestrahlung: Wärmestrahlung entspricht dem Wärmetransport über elektromagnetische Strahlung und ist auch im Vakuum möglich. [59–61]

Für die laser-induzierte Wärmeenergie in einem Medium gilt, dass diese aufgrund des Temperaturgradienten $\nabla T = \frac{dT}{dx}$ (hier in einer Dimension x ausgedrückt) von einem Ort höherer Energie zu einem Ort niedriger Energie fließt. Das ist der Wärmestrom q_s , auch als Wärmefluss bezeichnet, der stets orthogonal zu den Isothermen stattfindet. Nach dem Fourierschen Gesetz wird der Wärmefluss q_s durch ein Material beschrieben mit

$$q_s = -k_{\text{leit}} A \frac{dT}{dx}, \quad (2.3)$$

wobei k_{leit} die Wärmeleitfähigkeit des Materials und A die durchströmte Querschnittsfläche ist. Der Wärmefluss q_s ist die Wärmeenergie, die durch die Fläche A gestromt ist und wird in der Einheit Watt angegeben. Die Wärmestromdichte q_s'' , also die Beziehung des Wärmeflusses pro Fläche (Einheit: Watt pro Quadratmeter), ergibt sich im eindimensionalen Fall zu

$$q_s'' = -k_{\text{leit}} \frac{dT}{dx} \quad (2.4)$$

und wird in den folgenden Gleichungen verwendet. Im Dreidimensionalen kann die Wärmestromdichte über den sogenannten Wärmestromvektor \vec{q}_s'' angegeben werden, woraus sich die generelle Form des Fourierschen Gesetzes mithilfe des dreidimensionalen Temperaturgradienten ergibt zu

$$\vec{q}_s'' = -k_{\text{leit}} \left(\vec{i} \frac{\partial T}{\partial x} + \vec{j} \frac{\partial T}{\partial y} + \vec{l} \frac{\partial T}{\partial z} \right) = -k_{\text{leit}} \nabla T. \quad (2.5)$$

Dabei sind \vec{i} , \vec{j} und \vec{l} Einheitsvektoren in Richtung der Raumkoordinaten x , y und z . Die Komponenten des Temperaturgradientens ∇T sind durch die partiellen Ableitungen nach x , y und z angegeben. [8, 15, 35, 41, 52, 60]

Generell für thermische Energie im Gewebe und die Modellierung dieser Arbeit (Abs. 4.2) gilt die sogenannte Wärmeleitungsgleichung (Gl. 2.6), die auf

Konduktion basiert, die dreidimensionale Beziehung aus Gl. 2.5 verwendet und eine partielle Differentialgleichung (DGL) ist: [8, 15, 35, 41, 52, 60]

$$k_{\text{leit}} \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right) = \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} \quad \Leftrightarrow \quad k_{\text{leit}} \nabla^2 T = \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} \quad (2.6)$$

Die Wärmeleitungsgleichung 2.6 enthält die Dichte ρ und die spezifische Wärmekapazität c_p des Materials oder Stoffes, in dem die Wärme geleitet wird. Eine Vereinfachung mit dem Laplace-Operator führt zur Schreibweise auf der rechten Seite. Zudem beschreibt in der Gl. 2.6 der linke Term $k_{\text{leit}} \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right)$ den nach der Temperatur abgeleiteten Anteil an thermischer Energie (Einheit: Watt pro Kubikmeter), der in ein definiertes Volumen eingeht und der rechte Term $\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t}$ den nach der Temperatur abgeleiteten Anteil an thermischer Energie (Einheit: Watt pro Kubikmeter), der in dem selben definierten Volumen aufgenommen wird. Fasst man alle material- oder werkstoffspezifischen Größen in der Gl. 2.6 in dem Koeffizient α_{therm} zusammen, ergibt sich die vereinfachte Wärmeleitungsgleichung zu

$$\nabla^2 T = \frac{\rho c_p}{k_{\text{leit}}} \frac{\partial T}{\partial t} \quad \Leftrightarrow \quad \nabla^2 T = \frac{1}{\alpha_{\text{therm}}} \frac{\partial T}{\partial t}, \text{ mit } \alpha_{\text{therm}} = \frac{k_{\text{leit}}}{\rho \cdot c_p}. \quad (2.7)$$

Dabei ist α_{therm} die thermische Diffusivität, die das Verhältnis eines Materials zwischen den beiden Fähigkeiten Wärme zu leiten und Wärme zu speichern beschreibt. α_{therm} berechnet sich zu [8, 15, 35, 41, 52, 60]

Für die Wärmeübertragung im Gewebe ist bei Laseranwendungen nach Niemz [61] in den meisten Fällen nur die Konduktion zu betrachten, da die anderen beiden vernachlässigt werden können. Eine Bildung von elektromagnetischen Wellen, folglich Fluoreszenz oder Phosphoreszenz (Abs. 2.1.4), findet nur sehr kleinen Absorptionsbanden statt und ist nur bei Anwesenheit von fluoreszenzfähigen Molekülen relevant. Die Konvektion kann in vielen Fällen aufgrund der geringen Durchblutung des Gewebes vernachlässigt werden. [61] Zudem handelt es sich bei Laseranwendungen in dieser Arbeit um sehr kurze Pulse und Absorption in Epithelgewebe, d. h. der oberen, wenig durchbluteten Schichten. Deshalb wird nur die laser-induzierte Anregung mit kurzen Pulsen im Millisekunden- bis zum Nanosekundenbereich (Abs. 3) betrachtet. Auch bei großen Spitzenleistungen mit extrem kleineren Pulsdauern, wie z. B. bei Femtosekundenlasern, spielt die Konvektion keine Rolle. Bei Langzeitbelichungen ist die Konvektion zu betrachten, wenn der Gewebeabschnitt relevante

Blutgefäße enthält. Für diesen Fall bzw. sofern zusätzliche Energie aus dem Volumen ab- oder zufließt, kann ein zusätzlicher Wärmequellterm $Q(x,y,z,t)$ in der Wärmeleitungsgleichung 2.6 miteinbezogen werden, sodass

$$k_{\text{leit}} \nabla^2 T + Q(x,y,z,t) = \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t}. \quad (2.8)$$

$Q(x,y,z,t)$ ist eine zeitabhängige Wärmequelle (vgl. Abs. 4.2). Speziell bei laser-induzierter Schädigung ist die Konduktion dominierend. [8, 15, 41, 61]

2.1.3 ARRHENIUS-AKTIVIERUNGSENERGIE

Für die Modellierung thermischer Energie und retinalen Schadens in Gewebe sind temperaturabhängige, biochemische Reaktionen relevant, die von der Aktivierungsenergie abhängen. Die Aktivierungsenergie bzw. Arrhenius-Aktivierungsenergie E_A ist ein Parameter zur Beschreibung der Geschwindigkeit von Reaktionen. E_A ist die Energie, die für eine Initiierung der chemischen Reaktion benötigt wird, und ergibt sich zu

$$E_A = -R \cdot T \cdot \ln \frac{k_{\text{Reak}}}{A_{\text{Reak}}} \quad (2.9)$$

aus der Gaskonstante R , der Temperatur T , der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_{Reak} und dem Frequenzfaktor oder präexponentiellen Faktor A_{Reak} . Gl. 2.9 folgt aus der sogenannten Arrhenius-Gleichung, die lautet

$$k_{\text{Reak}} = A_{\text{Reak}} \cdot \exp \left(-\frac{E_A}{RT} \right). \quad (2.10)$$

Der Frequenzfaktor A_{Reak} beschreibt die Kollisionsrate zwischen einzelnen Atomen oder Molekülen in einem definiertem Volumen pro Zeiteinheit. Er wird empirisch für laser-induzierte Schädigungsprozesse in Experimenten bestimmt und variiert in der Literatur zwischen 10^{80}s^{-1} – 10^{120}s^{-1} [41, 55, 64–67]. Die Arrheniusgleichung 2.10 ist die Grundlage für die in Abs. 4.2 beschriebene Modellierung von thermischer Schädigung durch Denaturierung im Gewebe. In Gewebe sind ablaufende Prozesse, wie z. B. Stoffwechselvorgänge und die Denaturierung, von biochemischen Reaktionen abhängig, deren Effizienz durch die Aktivierungsenergie beeinflusst werden. [8, 15, 35, 41, 55, 67–71]

2.1.4 FLUORESZENZ

Laser-induziert angeregte Moleküle können die aufgenommene Energie wieder in Form von elektromagnetischer Strahlung absenden, was als Lumineszenz bezeichnet wird und die Fluoreszenz und die Phosphoreszenz beinhaltet. Bei der Fluoreszenz kehrt das Molekül von dem angeregten Zustand S_1 , der durch die Energieaufnahme eines Photons ausgelöst wird, wieder zu einem geringeren Energieniveau S_0 bei gleichzeitiger Emission eines Photons zurück (Abb. 2.2 Mitte). In dem Kontext zu den strahlungslosen Prozessen (Abs. 2.1.1) ist die Fluoreszenz ein langsamer Prozess im Nanosekundenbereich von 10^{-9} bis 10^{-7} Sekunden. Fluoreszenz findet meistens zwischen dem ersten elektronisch angeregten Energieniveau S_1 und dem Grundzustand S_0 statt, da bei höheren Energien die Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten der IC und VR bzw. Schwingungsrelaxation höher ist. In dieser Arbeit spielt Fluoreszenz eine Rolle bei den Vitalitätsassays zur Detektion der angefärbten Zellen (Abs. 4.1.2). [35, 55, 61, 63, 72]

Der Unterschied zur Phosphoreszenz, bei der ebenfalls ein Photon emittiert wird, ist, dass die Phosphoreszenz die Interkombination beinhaltet. Bei der Interkombination geht ein Elektron von einem angeregten Singulett-Zustand S_1 in einen angeregten Triplett-Zustand T_1 über (Abb. 2.2) und ändert dabei seine Multiplizität. Bei dem zeitlich langsamem Prozess der Interkombination handelt es sich um einen Übergang, der aufgrund der elektronischen Selektionsregeln eigentlich nicht stattfinden sollte, allerdings aufgrund der vibronischen Energieniveaus und Schwingungen möglich ist. Daher dauert Phosphoreszenz mit etwa 10^{-4} – 10^{-1} Sekunden länger als die Fluoreszenz. [35, 55, 61, 63, 72]

2.2 ANATOMIE UND HISTOLOGIE DES MENSCHLICHEN AUGES

Menschliche Augen sind hochkomplexe Organe, dessen Strukturen durch anatomische und histologische Besonderheiten geprägt sind. Es ist nicht die Abbildungsqualität des Auges, die beeindruckend ist, sondern die Sensibilität: Menschliche Augen sind generell und in Dunkelheit angepasstem Zustand hochsensibel gegenüber optischer Strahlung (z. B. VIS) und können wenige Photonen von blau-grünem Licht detektieren. [73] Sogar die Wahrscheinlich-

keit der Detektion eines einzelnen Photons ist gegeben. [74] Die Aufnahme der optisch sichtbaren, elektromagnetischen Strahlung (VIS) ist die Hauptaufgabe des sensorischen Organs, wobei der Sinneseindruck in Kombination mit dem Nervensystem erfolgt. Durch den beidäugigen Eindruck, dem stereoskopischen Sehen, wird im Gesamtsystem ein dreidimensionaler Sinneseindruck mit Tiefenschärfe erzeugt. Das Auge setzt sich aus dem optischen Apparat, der ein Bild auf die Projektionsfläche Netzhaut (Retina) abbildet und die Informationsverarbeitung enthält, und einem Hilfsapparat, der Schutzfunktionen und physiologische Funktionen des Auges erfüllt, zusammen. Der Hilfsapparat wird weiterführend in [75, 76] beschrieben. Diese Arbeit fokussiert sich auf den optischen Apparat. Es soll jedoch erwähnt sein, dass das Auge diverse Schutzeinrichtungen, auch gegenüber Strahlung, wie z. B. die Verkleinerung der Pupille oder den Lidschlussreflex besitzt. [13, 58, 73, 75–80]

Aufbau des optischen Apparats Der lichtbrechende, dioptrisch benannte, Apparat des menschlichen Auges besteht aus vier Hauptkomponenten, der Hornhaut (Cornea), den beiden Augenkammern (Camerae anterior et posterior bulbi), der Augenlinse (Lens crystallina) und dem Glaskörper (Corpus vitreum) (Abb. 2.3). In dieser Reihenfolge transmittiert die optische Strahlung Licht durch den Apparat zur Netzhaut (Retina) (in Abb. 2.3 von links nach rechts). Das Auge bzw. der Augapfel (Bulbus oculi) besitzt eine nahezu sphärische Form in der Größe von etwa 24 Millimetern, welche durch die Augenhaut umgeben ist. [77] Die Augenhaut besteht aus drei Teilen:

- Äußere Augenhaut: Die äußere Augenhaut ist eine mechanisch feste Bindegewebshülle und besteht aus der Lederhaut (Sclera) (SCL), die eine weiße Gewebsschicht im Bereich des Augapfels ist, und der Hornhaut (Cornea), die im vorderen Auge lichtdurchlässig und lichtbrechend ist. [58, 77, 81]
- Mittlere Augenhaut: Die größeren Gefäße liegen in der Aderhaut (Choroidaea) (CHO). Im Vorderauge ist der Strahlenkörper (Corpus ciliare) und die Regenbogenhaut (Iris). Die Iris bescheidet als Blende den Strahlengang und verkleinert sich je nach einfallender Strahlungsenergie, um die Anzahl der einfallenden Photonen zu verändern. Die Pupillenweite wird mithilfe des Antagonismus aus zwei Augenmuskeln zwischen 1,5–2 mm (enge Pupille = Miosis) und 8 mm (weite Pupille = Mydriasis) reguliert. Der in der Lasersicherheitsnorm verwendete Wert der Pupille ist 7 mm, was einer großflächigen Öffnung entspricht. [13, 57, 58, 77, 81, 82]

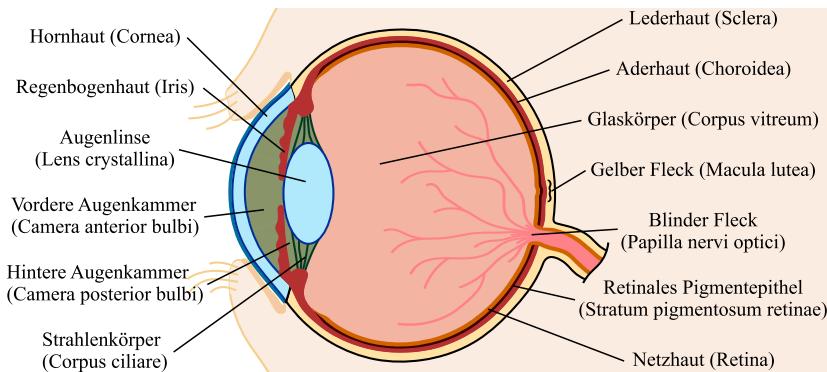


Abbildung 2.3: Anatomischer Aufbau des menschlichen Auges mit dem Vorderauge auf der linken Seite und dem Augapfel zentral in der Mitte und auf der rechten Seite (dioptrischer Apparat).

- Innere Augenhaut: Die Nerven und Photorezeptoren liegen in der Netzhaut (Retina), die für die Modellierung der Netzhautschäden im Folgenden detailliert beschrieben wird. [58, 77, 81]

Der Ort des schärfsten Sehens ist der Gelbe Fleck (Macula lutea). Die Macula stellt den Bereich der höchsten Dichte an Photorezeptoren dar und in ihr befindet sich die Sehgrube (Fovea centralis), in der die höchste Auflösung im Auge erreicht wird. Am Augenhintergrund liegt der Blinde Fleck (Papilla nervi optici), auch Papille genannt, an dem die Nerven gebündelt ausgehen und keine Photorezeptoren liegen. An dieser Stelle findet die Informationsweiterleitung an das Gehirn durch den optischen Nerv statt. Das vom dioptrischen Apparat erzeugte, umgekehrte und verkleinerte Bild auf der Netzhaut (Retina), wird vom informationsverarbeitenden Teil der Netzhaut über eine Transduktionskaskade vom Lichtreiz in ein physiologisches Signal umgesetzt. [13, 35, 57, 58, 58, 75, 77, 79–81] Weiterführende Erläuterungen sind in der Literatur zur Anatomie [77, 81], der Physiologie [75, 76] und der Histologie des Augengewebes [79, 80] zu finden.

Brechkraft und Akkommodation Insbesondere die Okulomotorik zeigt die Komplexität beim Sehvorgang des Menschen auf: Für die Funktion des Anvisierens im Raum wird das Auge selbst in die entsprechenden Richtungen durch

die Augenmuskulatur bewegt. Durch Kleinstbewegungen (Sakkaden) ist das Gesamtsystem ebenso in schneller Bewegung und damit hochkomplex. Für das Scharfstellen der Bilder für unterschiedliche Gegenstandsweiten hat das Auge in Form der Linse die Möglichkeit der Akkommodation über einen Ringmuskel: Dieser Ringmuskel ist verbunden mit dem Ziliarkörper und den Zonulafasern und streckt die Augenlinse und ändert damit den Krümmungsradius r sowie die Brechkraft D an den unterschiedlichen Schichten der Cornea (Tab. A.1). Bei Kontraktion des Ringmuskels wird die Linse abgeflacht bis zum gestreckten Zustand, der sogenannten Fernakkommodation. Im Gegensatz dazu ist die Linse bei der Nahakkommodation bis zu 5 mm dicker. [57] Die Akkommodation ist für diese Arbeit und die Lasersicherheit relevant, da durch sie unterschiedliche Expositionsszenarien auf der Retina, d. h. unterschiedliche Bestrahlungsstärkeverteilungen, entstehen können. Da sich die anatomischen und physiologischen Eigenschaften, z. B. Trübung der Augenlinse und Cornea oder Elastizität der Linse, generell je nach Individuum und Alter variieren, unterliegt das Gesamtsystem stets biologischen Schwankungen. [57, 75, 76, 82, 83]

Die relevanten Elemente des dioptrischen Apparats sind in Tab. A.1 mit physikalischen Größen für die Nah- und Ferneinstellung aufgelistet. Die angegebenen Werte sind dabei Messungen oder Annahmen aus vereinfachten Modellauflagen. Z. B. ist die Augenlinse eine Gradientenlinse und besteht aus mehreren, zwiebelartig angeordneten Schichten. Aufgrund der Modellbildung, wie bei den Augenmodellen von Helmholtz [1] und Gullstrand [84], existieren gering voneinander abweichende Angaben (Tab. A.1). [85]

Wegen der Brechkraft von ~43 Dioptrien stellt die Cornea das hauptbrechende Element im Auge dar. Mit dem Übergang von der Cornea zum Kammerwasser aufgrund des Radius an der Innenseite der Cornea mit ungefähr drei negativen Dioptrien und der Brechkraft der Augenlinse von ~19 Dioptrien, erreicht das Gesamtsystem des Auges eine Brechkraft von ~59 Dioptrien in Fernakkommodation. Im dioptrischen Apparat wird ein einfallendes Strahlenbündel oder Laserstrahl daher auf der Retina abgebildet und dabei auffokussiert, was die Bestrahlungsstärke gleichzeitig erhöht. Dieses Fokussieren verstärkt dabei das Risiko eines retinalen Schadens erheblich, da die Bestrahlungsstärke ungefähr um den Faktor 100000-fach bis 120000-fach auf der Retina im Vergleich zu Cornea erhöht wird. Ein Laserstrahl kann im Extremfall von dem vollen Pupillendurchmesser des Auges mit 7 mm auf einen Durchmesser von etwa 20 µm verkleinert werden. [37, 38, 61, 86–88]

Transmittanz und retinaler Schadensbereich Um das beschriebene Risiko einer Schädigung abzuschätzen, müssen die Anteile der optischen Strahlung an dem jeweiligen Element im Auge bekannt sein. Dazu wird die spektrale Transmittanz des menschlichen Auges betrachtet, die Boettner und Wolter [89, 90] bei unterschiedlichen Wellenlängen gemessen haben (Abb. 2.4).

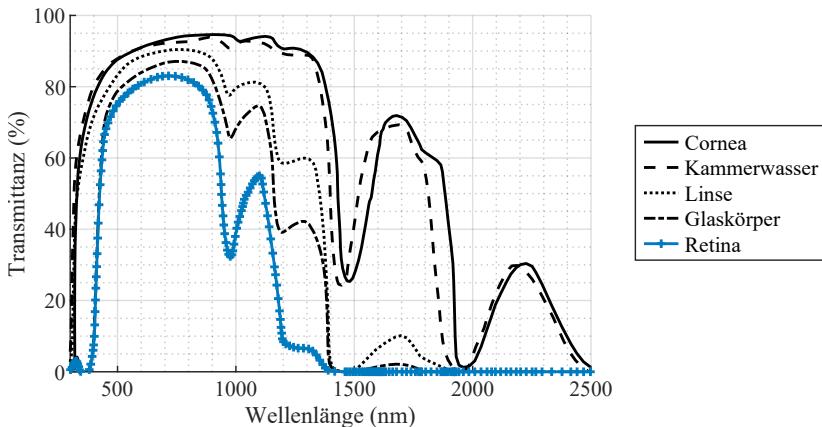


Abbildung 2.4: Die totale, spektrale Transmittanz des menschlichen Auges beschreibt, welcher Anteil der optischen Strahlung bis zu den benannten Elementen propagiert. [Werte von [89, 90] mithilfe einer Kurvenanpassung (Fit)]

Abhängig von der Wellenlänge dringt optische Strahlung unterschiedlich tief in Gewebe ein und gelangt in unterschiedlicher Intensität an die Retina. Im unteren energiereichen UV-Spektralbereich ist unterhalb von 300 nm keine Intensität auf der Retina zu erwarten. Dort sind alle Elemente des dioptrischen Apparats extrem stark absorbierend. UV-C Strahlung wird direkt in den obersten Schichten (Abb. 2.5) und unterhalb von 180 nm auch von Sauerstoff in der Luft absorbiert. Bei der UV-B Strahlung ist die Eindringtiefe etwas größer. Sie ist beispielsweise für Sonnenbrände verantwortlich und beim Auge tritt UV-B Strahlung bereits durch die Cornea in die Augenlinse ein. Durch UV-A Strahlung ist aufgrund der noch etwas höheren Eindringtiefe zudem ein erheblicher, absorzierter Anteil in der Augenlinse zu erwarten. Während UV-A Strahlung bei ~ 350 nm schon zu etwa 60% durch die Cornea, das Kammerwasser und die Linse tritt, wird sie in diesem Bereich vom Glaskörper absorbiert (Abb. 2.4). Der Glaskörper lässt ab 400 nm etwa 10% der Strahlungsintensität hindurch.

Folglich erreicht im VIS-Spektralbereich etwa um die 80 % der optischen Strahlung die Retina, bei 532 nm sind es 77 % (Abb. 2.4), weshalb dort ein hohes Potential für eine Schädigung vorliegt. Da zudem die IR-A Strahlung bis 1400 nm in einem bestimmten Verhältnis die Retina erreicht, spricht man bei den Wellenlängen von 400–1400 nm vom retinalen Schadensbereich [61, 78]. Dieser ist der relevante Schadensbereich dieser Arbeit. Infolge der Abbildung und der Akkommodation des Auges kann es im retinalen Schadensbereich zu Extremfällen mit extrem hohen Bestrahlungsstärken kommen. [37, 38, 61, 87] Bei größeren Wellenlängen (IR-B, IR-C) wird die Strahlung v. a. wieder in den oberen Epithelschichten absorbiert. [13, 61, 78, 88, 91]

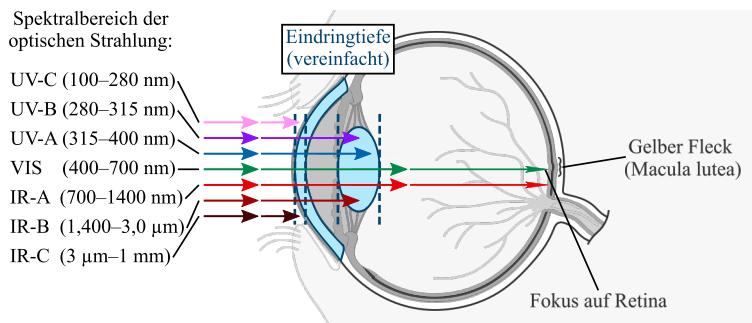


Abbildung 2.5: Schnitt durch den dioptrischen Apparat des menschlichen Auges zur vereinfachten Darstellung der Eindringtiefe unterschiedlicher Spektralbereiche optischer Strahlung. VIS und IR-A Strahlung propagiert bis zur Retina und Strahlen werden dort durch die Brechkraft des Gesamtsystems fokussiert.

Retina Aufgrund der hohen Transmittanz im retinalen Schadensbereich und der Sensitivität der Sinneszellen ist das Auge empfindlich gegenüber optischer Strahlung. Bestimmte Bestandteile der Netzhaut (Retina) (Abb 2.6) sind von einem potentiellen Schädigung betroffen. Die Retina kodiert mithilfe der Sinneszellen das auf ihr als Projektionsfläche entstandene Bild bzw. den optischen Reiz in elektrische Signale um (Transduktion). Die Sinneszellen bzw. Photorezeptoren befinden sind jedoch nicht direkt in der obersten Schicht der Retina. Deshalb findet die Signalleitung in die entgegengesetzte Richtung als der Lichteinfall im retinalen Schichtaufbau statt (Abb 2.6). [75] Der retinale Schichtaufbau enthält einen inneren, sensorischen Teil und einen äußeren Teil

ohne Photorezeptorzellen und Neurone. Alle Einzelschichten der Retina, die eine Dicke von etwa 200 µm besitzt, sind: [75–77, 79, 80, 92]

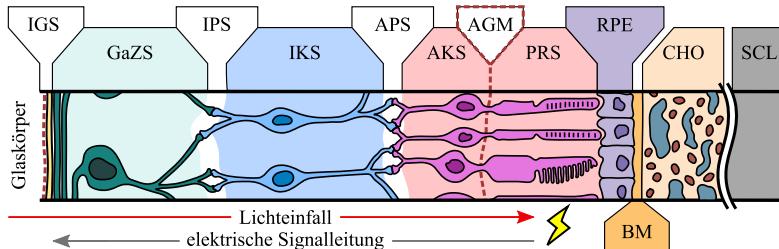


Abbildung 2.6: Vereinfachter, retinaler Schichtaufbau vom inneren Teil des Auges (Glaskörper) bis einschließlich zur Lederhaut (Sclera (SCL)) entlang des Lichteinfalls von links nach rechts. Die Signaltransduktionskaskade startet an den Photorezeptoren in der Schicht der Photorezeptorfortsätze (PRS). Das elektrische Signal verläuft über Axone nach und nach über die Bipolar- und Ganglienzellen entgegengesetzt zu der Richtung des Lichteinfalls. Quer vernetzte bzw. auch als horizontal vernetzte Zellen, wie Müller-Zellen oder Horizontalzellen, sind nicht eingezeichnet. Abkürzungen: Innere Grenzschicht (IGS); Ganglienzellschicht (GaZS); Innere plexiforme Schicht (IPS); Innere Körnerschicht (IKS); Äußere plexiforme Schicht (APS); Äußere Körnerschicht (AKS); Äußere Grenzmembran (AGM); Schicht der Photorezeptorfortsätze (PRS); Retinales Pigmentepithel (RPE); Bruch-Membran (BM); Schicht der Photorezeptorfortsätze (PRS); Retinales Pigmentepithel (RPE); Bruch-Membran (BM); Aderhaut (Choroidea) (CHO); Lederhaut (Sclera) (SCL)

- Innere Grenzschicht (IGS): Die IGS enthält die innere Grenzmembran und die Axone der dritten Neurone in der Signaltransduktionskette.
- Ganglienzellschicht (GaZS): Die dritten Neurone sind die Ganglienzellen, dessen Zellkörper (Somata) sich in der GaZS befinden.
- Innere plexiforme Schicht (IPS): In der IPS befinden sich viele Zellfortsätze und Synapsen, die z. B. die Ganglienzellen und Bipolarzellen verbinden.
- Innere Körnerschicht (IKS): Hierin sind die Zellkerne der Bipolarzellen (zweite Neurone) und der quer vernetzten Horizontalzellen.
- Äußere plexiforme Schicht (APS): In der APS sind viele Zellfortsätze und Synapsen der Neurone, wie die der Photorezeptorzellen. Ein Teil der APS ist die Henle-Faserschicht (HFS), die aus Bündeln der Photorezeptoraxone besteht. Die HFS ist für die Modellierung der Absorption im menschlichen Auge relevant, da sie Makulapigmente enthält, die Licht absorbieren. Makulapigmente sind gelbe Pigmente, die Carotinoide wie z. B. Lutein und Zeaxanthin sind. Sie befinden sich verstärkt in der Macula und haben die Eigenschaft die Photorezeptoren vor hoch-energetischen Photonen und Phototoxizität zu schützen, indem sie bspw. blaues Licht absorbieren. [8, 15, 41, 92–97]

- Äußere Körnerschicht (AKS): Photorezeptorzellen sind die ersten bzw. primären Neurone, dessen Zellkerne in der AKS angesiedelt sind.
- Äußere Grenzmenbran (AGM): Diese Membran wird durch die Fortsätze der sogenannten Müller-Stützzellen bzw. Gliazellen ausgebildet.
- Schicht der Photorezeptorfortsätze (PRS): In der PRS sind die äußeren Segmente der Photorezeptorzellen bzw. die Fortsätze (Dendriten) zu finden. Dabei erstrecken sich die bipolaren Photorezeptoren über zwei Schichten, die AKS und die PRS, und zudem ragen die Fortsätze in die Zellen der nächsten Schicht hinein. In der PRS liegt der reizaufnehmende Fortsatz, der Photonen am Sehpigment absorbiert. [77] Es wird zwischen vier verschiedenen Sehpigmenten und damit Photorezeptoren unterschieden: Kurzwellige Zapfen, Stäbchen, mittelwellige Zapfen und langwellige Zapfen haben spezifische, sich teilweise überlagernde Absorptionspektren (Reihenfolge: niedrige zu hohe Wellenlänge), wodurch ein spektraler Empfindlichkeitsbereich von 400–750 nm resultiert. [75] Erst die weitere, neuronale Verarbeitung lässt ein Farbensehen zu. Während die Stäbchen sehr sensitiv gegenüber Licht sind, sind sie daher verstärkt in Dunkelheit, beim sogenannten Skotopischen Sehen, wichtig. Im Gegensatz dazu sind die Zapfen verstärkt für das Farbensehen relevant. [58] Ungefähr 6–7 Millionen Zapfen [57, 75, 76, 79, 80] und 110–120 Millionen Stäbchen [75, 76, 79, 80] sind im menschlichen Auge.
- Retinales Pigmentepithel (RPE): Das RPE ist ein Monolayer bestehend aus kubischen, hexagonalen Epithelzellen, die den sensorischen Teil der Retina metabolisch unterstützen. Außerdem minimieren die Zellen die Streuung sowie Rückreflexe und erhöhen dadurch die optische Abbildungsqualität. So schützt das RPE das umliegende Gewebe vor optischer Strahlung. Dafür findet sich in den Zellorganellen der RPE-Zellen, den Melanosomen, das Pigment Melanin, dominierend als Eumelanin, das stark absorbierend ist. Dadurch wirkt diese Gewebsschicht schwarz. [97–99] Melosome sind Zellorganellen in denen pigmentierte Granula in fetalen und pränatalen Zeit eingelagert werden. Melosome besitzen eine sphäroidale, kugelförmige oder zigarrenähnliche Form, die in etwa 1 µm [25, 55, 100, 101] groß oder 2–3 µm [102] groß in der Literatur beschrieben wird. Die RPE-Zellschicht etwa 10 µm dünn. [80, 86, 96, 97, 102–104]
- Bruch-Membran (BM): Das RPE sitzt auf einer Grenzmembran, der BM, die u. a. aus Kollagen und elastischen Fasern besteht. [80]
- Aderhaut (Choroidea) (CHO): Weiter im äußeren Bereich findet sich eine Gefäßschicht, die CHO, die mit größeren und kleineren Blutgefäßen, wie Ateriolen, und Nerven durchzogen ist. Zudem enthält das CHO absorbierende

de Pigmente und ist zusammen mit der SCL für die restliche Absorption der optischen Strahlung verantwortlich, die durch das RPE transmittiert. Konkret existieren in der CHO mit Melanin gefüllte Melanosome und Melanocyten.

- Lederhaut (Sclera) (SCL): In der Bindegewebsschicht (SCL) ist eine pigmentierte (Melanozyten)-Schicht. Jedoch ist der absorbierte Anteil in der SCL geringer als der der CHO und viel kleiner als der des RPE. [41, 77]

Bei Betrachtung des gesamten Augenhintergrunds fällt auf, dass die gewebspezifischen Eigenschaften, wie z. B. die Rezeptorzeldichte, die Dicke und Größe der RPE-Zellen und Melanosome, sowie die Pigmentierung je nach Lage auf der Retina variieren. [13, 80] D. h. es gibt lokale Bereiche gleicher Eigenschaften und Anordnung der Zellen. Dafür ist die Rezeptordichte in der Macula ein Beispiel: Die Macula ist ein etwa 2,5–3 mm [13, 57, 77, 80] großer gelber Fleck mit der höchsten Konzentration an gelbem Pigmenten. In der Macula liegt die 1,5 mm große Fovea centralis, eine trichterförmige Vertiefung mit der höchsten Photorezeptordichte (Abb. A.1) und Zapfen einer besonders schlanken Art. [91] Diese Zapfen sind alle 1:1 mit Ganglienzellen verschaltet und tragen so zu höchstem Auflösungsvermögen bei. In einem schmalen Ring um die Fovea herum ist das Verhältnis Stäbchen zu Zapfen 1:1, während in der Peripherie mehr Stäbchen sind. [76, 80] Es gibt daher in jedem Individuum lokale Änderungen der gewebspezifischen Eigenschaften. Des Weiteren gibt es lokale Pigmentflecken in Epithelgeweben. [78] D. h. jede lokale Stelle der Retina besitzt unterschiedliche Eigenschaften und damit eine unterschiedliche Antwort gegenüber einer Strahlungsdosis. Sliney et al. [78] schätzten die lokale Pigmentation ab, indem die relative Absorption gemessen wurde: Der Unterschied der relativen Absorption über die Retina hinweg ist ungefähr 1,3 (Spotdurchmesser: 25 µm) sowie 1,15 (Spotdurchmesser: 75 µm).

Zudem ist eine Variation der Eigenschaften durch die sogenannte interindividuelle, biologische Variabilität (Abs. 2.2.1) vorhanden, z. B. bei der Konzentration der Pigmentierung. [95] Beim Auge ist dies vergleichbar mit verschiedenen Hauttypen, d. h. Pigmentkonzentrationen im Gewebe variieren stark zwischen Individuen. Bei z. B. Melanin nimmt die Konzentration mit der Lebensdauer signifikant ab. [97, 102, 105] In einer Population gleicher ethnischer Abstammung fanden Gabel et al. [106] unterschiedliche Absorptionseigenschaften mit dem Faktor vier bei unterschiedlichen Individuen heraus. D. h. es muss hinsichtlich Laserbestrahlungen mit unterschiedlichen Ergebnissen je nach Ort der retinalen Bestrahlung und dem Individuum gerechnet werden. [78, 106, 107]

Fakt ist jedoch, dass aufgrund der hohen Melaninkonzentration in den Melanosomen im RPE, in dem sehr dünnen RPE ein potentiell besonders hohes Risiko für einen laser-induzierten Schaden besteht. Aufgrund der hohen Absorptionseigenschaften wird in dem geringen Volumen viel Energie absorbiert und dadurch das Gewebe stark erwärmt. Melanosome der RPE-Schicht absorbieren bei grüner Wellenlänge (532 nm) etwa 50 % [25, 73, 101, 106] bzw. 51 % [35, 108] des eingestrahlten Lichts. Es ist jedoch aufgrund der Variation auch mit unterschiedlich starken Absorptionseigenschaften je Ort und Individuum zu rechnen, da die Dichte und Größe der Melanosome bspw. über die Retina hinweg variiert. [35] Melanin besitzt grundsätzlich die Möglichkeit auch UV- und IR-Strahlung zu absorbieren [15, 96, 106, 109], jedoch ist in der Haut ein Absorptionspeak bei etwa 350 nm detektiert worden. [109–114]

In der Lasersicherheit wird die Retina in die Macula und Paramacula anhand der Gewebespezifika und des Verhaltens gegenüber Strahlung unterteilt. Historisch stammt dies von Schädigungsexperimente an z. B. Affen (Abs. 2.4.1). Die Paramacula ist der Teil der Retina beschreibt, der nicht der Macula lutea zugeordnet wird. Durairaj et al. [115] beobachten bei Menschen einen signifikanten Unterschied des Melaninehalts, der in der peripheren Bereichen (Paramacula) 1,3 fach höher ist als in der Macula.

In Abs. 4.2.1 wird konkret darauf eingegangen, auf welche absorbierenden Schichten die Retina für eine thermische Modellierung reduziert wird.

Die Variation der Gewebespezifika der Retina spiegelt sich in der optischen Abbildungsqualität und im Auflösungsvermögen wider. Das Auflösungsvermögen bzw. die Sehschärfe variiert je nach Lage auf der Retina und ist eng mit der Photorezeptordichte verbunden (Anhang, Abb. A.1). Grundsätzlich ist das normale, menschliche Auge in der Lage eine Winkelminute auflösen zu können. Zusätzliche Beschreibungen finden sich im Anhang in Abs. A.2 und ein Vergleich zwischen menschlichem und tierischem Augengewebe in Abs. 4.1.1.

2.2.1 BIOLOGISCHE VARIABILITÄT DES GEWEBES

In dieser Arbeit ist die biologische Variabilität des Gewebes relevant, da dessen Eigenschaften je nach Individuum und Ort einer natürlichen Schwankung unterliegen. Die biologische Variabilität oder Variation beschreibt im Kontext der Lasersicherheit das Ausmaß, in dem die Antwort auf eine Laserbestrahl-

lung von Gewebeproben der gleichen Population bei identischer Strahlendosis variiert. [116] Dabei wird zwischen der interindividuellen und der intraindividuellen Variabilität unterteilt: [78, 117, 118]

- Die interindividuelle Variabilität ist das Ausmaß zwischen den Individuen einer Population, das z. B. an altersabhängige Eigenschaften, wie die Transmission durch die Cornea und die Augenlinse, geknüpft ist.
- Im Gegensatz dazu beschreibt die intraindividuelle Variabilität das Ausmaß, das in Abhängigkeit von Eigenschaften eines einzelnen Individuums variiert. Das kann z. B. die Größe und Struktur der RPE-Zellen oder die Melaninkonzentration sein. [102, 116]

2.3 RETINALE SCHÄDIGUNGSMECHANISMEN

Aufgrund der hohen Bestrahlungsstärken im RPE kann es potentiell zu einer retinalen Schädigung kommen. [119–121] Grundsätzlich sind die Laser-Gewebe-Interaktionsmechanismen, hier als Schädigungsmechanismen bezeichnet, für optische Strahlung und damit auch Breitbandstrahlung relevant. Diese Arbeit konzentriert sich allerdings auf monochromatische Laserstrahlung. Der aktuelle Stand der Technik unterscheidet zwischen drei Schädigungsmechanismen im Gewebe, dem thermomechanischen Schaden, thermischen Schaden und dem photochemischen Schaden. Zur Unterscheidung dient Abb. 2.7, in der auch die Unterkategorien des thermomechanischen Schadens, die Photodisruption und Ablation, in diverser Literatur teilweise als photomechanisch bezeichnet, dargestellt sind. Welcher der Mechanismen auftritt, hängt im wesentlichen von den Parametern der Laserstrahlung und des Gewebes ab und ob eine signifikante Konduktion im Gewebe stattfindet. Diese Parameter, primär die Pulsdauer τ , bestimmen, ob die im Gewebe nach dem Lambert Beer'schen Gesetz absorbierte und in Wärmeenergie umgewandelte Energie in einem Volumen deponiert wird oder der sich durch den Laserpuls entstandene Gradient wieder durch Konduktion (entspricht der Diffusion im Kontext der Wärmeleitung) abbaut. Es wird daher die sogenannte thermische Relaxationszeit bzw. Ausbreitungszeit τ_{th} betrachtet (in diesem Fall eines Melanosoms τ_{Mel}). Die thermische Relaxationszeit τ_{th} beschreibt die Zeitspanne, die ein Volumen benötigt, um thermische Ausgleichsprozesse mit dem umgebenden Volumen durchzuführen. Sie beschreibt damit indirekt, wie weit sich in dem Zeitintervall die Wärme

im Gewebe durch Wärmeleitung ausbreitet. Mithilfe Gl. 2.11 berechnet sich die thermische Relaxationszeit τ_{th}

$$\tau_{\text{th}} \approx \frac{r^2}{4 \cdot \alpha_{\text{therm}}} = \frac{r^2 \rho \cdot c_p}{k_{\text{leit}}} \quad (2.11)$$

für einen sphärischen Körper mit dem Radius r und der thermischen Difusivität α_{therm} (Gl. 2.7). [55, 58] Nach Karabutov et al. [122] ist dies sowohl für den Körper selbst als Wärmeausbreitung mit der Wärmeleitfähigkeit $\alpha_{\text{therm}} = \alpha_{\text{therm},K}$ des Körpers als auch in Form einer thermischen Einschlusszeit τ_{th} mit der Wärmeleitfähigkeit $\alpha_{\text{therm}} = \alpha_{\text{therm},\text{Um}}$ des umgebenden Gewebes zu berechnen. Daher ergibt sich für ein Melanosom eine thermische Einschlusszeit $\tau_{\text{Mel}} \approx 4,28 \cdot 10^{-7} \text{ s} = 0,42 \mu\text{s}$ (Annahme: $r_{\text{Mel}} = 0,5 \mu\text{m}$; $\alpha_{\text{therm,Mel}} = \alpha_{\text{therm,Wasser}} = 1,46 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$). [35, 55, 58] Ist die Pulsdauer demnach wesentlich kleiner als die thermische Relaxationszeit ($\tau \ll \tau_{\text{Mel}}$), wird die Energie im Volumen deponiert. Mithilfe dieses Kriteriums kann zwischen allen drei Schädigungsmechanismen unterschieden werden. Im wesentlichen kann aufgrund des Expositionsszenarios mit den drei charakteristischen Parametern, der Wellenlänge, der Emissionsdauer bzw. Pulsdauer und der Bestrahlungsstärke bzw. Pulsenegie unterscheiden werden, welcher Schädigungsmechanismus dominant sein wird. [9, 61, 123]

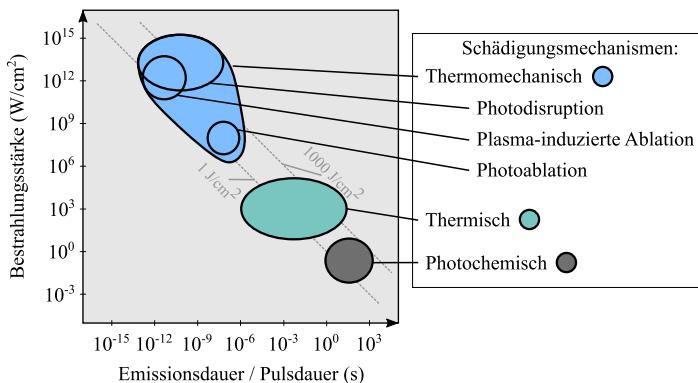


Abbildung 2.7: Übersicht der Laser-Interaktionen und damit Schädigungsmechanismen anhand der Unterteilung in Bestrahlungsstärke und Pulsdauer. Die Mechanismen können thermomechanisch, thermisch und photochemisch sein. Je kürzer die Pulsdauer ist, desto höher muss die Bestrahlungsstärke sein, um zu einer Schädigung zu führen. [modifiziert von [13, 35, 58, 61, 124]]

Thermomechanisch Für sehr kurze Pulsdauern $\tau << \tau_{\text{MeI}}$ findet keine Wärmediffusion im Gewebe statt und die im Gewebe deponierte Energie wird sehr schnell in Formen mechanischer Energie (Schockwellen, Mikrokavitationsblasen, kinetische Energie der Ablationsfragmente) umgewandelt. [58] Diese verschiedenen Formen charakterisieren die Unterkategorien des thermomechanischen Schädigungsmechanismus – Die Photodisruption, plasma-induzierte Ablation, Photoablation und die Bildung von Mikrokavitationsblasen.

Bei extrem kurzen Pulsen im Femto- und Picosekundenbereich (Ultrakurzpulse) und sehr großen Energien findet Photodisruption statt. Hierbei sind die Spitzenleistungen, die Bestrahlungsstärke sowie die elektrischen Feldstärken extrem hoch, dass sie zu einem optischen Zusammenbruch des Materials führen können. Dabei wird das Gewebe ionisiert und Plasma erzeugt, das freie Elektronen enthält. Die elektromagnetischen Feldstärken sind so groß, dass Elektronen aus den äußersten Orbitalen der Moleküle herausgelöst werden. [109] In diesem Fall werden aufgrund der Volumenausdehnung akustische Transienten bzw. mechanische Stoßwellen erzeugt und es finden zudem Ablationsvorgänge statt, die der Plasmabildung zeitlich nachfolgen. Akustische Transienten bzw. Schockwellen sind schnelle Druckänderungen, die sich im Gewebe ausbreiten und dieses durch mechanische Kräfte aufspalten. Ein weiterer Prozess ist die Bildung von Mikrokavitationsblasen oder Dampfblasen, die aufgrund der Verdampfung des Gewebes entstehen. Mikrokavitation ist der dominierende Prozess bei der Schädigung im Nanosekundenregime, essenziell für diese Arbeit und ein Teil der Photodisruption. Sowohl die Mikrokavitation als auch die Schockwellen breiten sich im angrenzenden Gewebe aus, d. h. eine Lokalisierbarkeit der Interaktionszone oder des Durchbruchsbereich ist bei der Photodisruption und diesen Prozessen damit nicht vollständig möglich. Bei der Photodisruption sind die Spitzenleistungen am höchsten im Vergleich zu allen anderen thermomechanischen Unterkategorien, sodass auch alle Effekte genannten gleichzeitig auftreten können, während sie bei den anderen Unterkategorien nur vereinzelt auftreten. [13, 35, 52, 58, 61, 91, 125, 126]

Abhängig von der Menge der deponierten Energie im Gewebe kann es rein zur Bildung von Plasma und einem retinalen Schaden kommen, was als plasma-induzierte Ablation benannt wird. Dabei entstehen keine Schockwellen, d. h. die sekundären Effekte der Photodisruption sind nicht vorhanden und es ist ein ausschließlich ablativer Prozess. Das bedeutet auch, dass die plasma-induzierte Ablation räumlich auf den Durchbruchsbereich konzentriert ist. [61, 127] Eine

Ablation an wird in der Regel mit einer schnellen Entfernung bzw. Bildung von des erwärmten Materials an der Oberfläche verbunden.

Bei Expositionszeiten t im Nano- und Mikrosekundenbereich und extrem hohen Pulsenenergien findet Photoablation statt. Im Gegensatz zur Photodisruption wird kein Plasma gebildet, sondern die dünneren, oberen Schichten schlagartig innerhalb der Pulsdauer τ verdampft. [91] Die Bestrahlungsstärken liegen etwas unterhalb derer der Photodisruption, müssen allerdings etwa 10^8 W/cm^2 betragen. [91] Auf molekularer Ebene bedeutet die photoablative Wechselwirkung elektronische Anregung von repulsiven Zuständen und damit ein Aufbrechen der Molekülbindungen. Daraufhin wird die eingetragene Energie in Form von kinetischer Energie in die abgespaltenen Ablationsfragmente umgewandelt und die obere Gewebeschicht abgetragen. Dies ist vermehrt bei kurzweligen, hochenergetischer Strahlung unterhalb des VIS-Spektralbereichs (z. B. Eximerlasern mit 193 nm) der Fall. [13, 35, 58, 61, 91, 125, 126]

Ebenfalls bei einer Expositionszeit t im Nano- und Mikrosekundenbereich finden als thermomechanischer Schaden Mikrokavitationseffekte statt. Mikrokavitationseffekte treten an der Retina im RPE auf und werden im Übrigen als Bläschenbildung oder laser-induzierter Schäden durch Mikroblasen in der Literatur bezeichnet. Brinkmann et al. [25] wiesen das Auftreten einer Bläschenbildung um Melanosome im RPE nach und zeigten die Zusammenhänge mit gepulster Laserstrahlung auf. Aufgrund der Absorption findet im Gewebe ein schneller Temperaturanstieg statt, der einen Phasenwechsel des Materials bzw. Cytoplasma zum gasförmigem Aggregatzustand bedingen kann. Die einhergehende Volumenausdehnung durch den Phasenwechsel ist der Grund der Dampfblasenbildung und wird als explosive Vaporisation bezeichnet. Dies geschieht um das Melanosome als absorbierendes Volumenkörperchen und ist der dominierende Schadensmechanismus im Auge in dem Pulsdauerbereich von 10^{-9} s bis 10^{-6} s . [25, 29, 30, 33, 52, 101, 128, 129] Die kurzen Pulse ermöglichen keine Wärmediffusion und damit bilden sich Kavitationen aus, da die Melanosome sich stärker als das Cytoplasma erwärmen. [55] Die daraus resultierenden, mechanische Spannungen durch die Expansion und den Kollaps der Dampfblase, können die Zellmembranen und intrazelluläre Organellen irreversibel schädigen bzw. eine Ruptur zufügen. [25, 130] Bereits bei Einzelpulsen ist dieser Schädigungsmechanismus möglich. [25, 29, 30, 33, 35, 52, 55, 58, 101, 127–129]

Für die thermomechanische Schädigung mit Mikrokavitationsblasen existieren Modellierungsansätze [131–133], aber noch kein wirklicher Durchbruch ist

bisher erzielt worden. [127] Die bisherigen Forschungen orientieren sich an den vorhandenen materialspezifischen Daten von Melanin [112] und simulieren beispielsweise die Temperatur an der Oberfläche des Melanosoms.

Thermisch Eine thermische Schädigung des Gewebes tritt ein, wenn die Pulsdauer des Laserpulses τ größer als die thermische Relaxationszeit des Melanosoms oder des Volumenelements ist ($\tau >> \tau_{\text{Me}}$). Für kurze Expositionszeiten t ab dem Mikrosekundenbereich bis in den Sekundenbereich finden im retinalen Gewebe thermische Ausgleichsprozesse und damit Wärmediffusion statt. In einem Pulsdauerbereich ab wenigen Mikrosekunden kann es daher zu einer thermischen Schädigung durch die im RPE absorbierte Energie kommen. [15, 35, 43, 61, 134] Die durch die Absorption aufgenommene Energie wird über z. B. die VR oder die IC in kinetische Energie der Moleküle umgewandelt, was eine Aufheizung des Gewebes bedeutet (Abs. 2.1.1). [55, 58, 135] Diese thermischen Prozesse im Gewebe sind über Jahre hinweg erfolgreich wissenschaftlich untersucht worden. Der thermische Schädigungsmechanismus ist daher analytisch mit Gleichungen beschreibbar, [8] da er auf der Denaturierung von Proteinen im Gewebe beruht. In der Retina äußert sich eine Schädigung des RPE in einer Degeneration der darüberlegenden Photorezeptoren (Abs. 2.2). [43] Die Laserstrahlung wird in den Gewebsschichten vorrangig im RPE absorbiert und durch Konduktion im Gewebe geleitet, was mit der Wärmeleitungsgleichung 2.6 beschrieben werden kann. [8, 35, 37, 43, 55, 58, 61, 64, 71, 109]

Vos [136] entwickelte die erste Theorie zur Beschreibung des thermischen Schadens in 1962. Vassiliadis et al. [137] geben an, dass die Denaturierung der Proteine im Gewebe für die Modellierung als Raten-Prozess analysiert werden soll. Sogenannte Raten-Prozesse werden mit Ratengleichungen beschrieben und stellen die zeitliche Konzentration von unterschiedlichen chemischen Substanzen, in diesem Beispiel die Konzentration der denaturierten Proteine, dar. Die Konzentration der im Gewebe denaturierten Proteine $c_{\text{Pro}}(t)$ wird über die Ratengleichung bzw. DGL beschrieben [8, 54, 71]

$$\frac{dc_{\text{Pro}}(t)}{dt} = -k_{\text{Reak}}(t) \cdot c_{\text{Pro}}(t), \quad (2.12)$$

mit der temperaturabhängigen und zeitabhängigen Reaktionsgeschwindigkeitskonstante $k_{\text{Reak}}(t)$ (Abs. 2.1.3). Unter Verwendung der Arrhenius-Gl. 2.10 und der Aktivierungsenergie E_A , der Gaskonstante R , der Temperatur T , dem

präexponentiellen Faktor A_{Reak} sowie der Funktion $k_{\text{Reak}}(t')$ ergibt sich ein Schadensintegral nach dem Arrhenius-Modell

$$\text{Arrhenius-Modell} \left\{ \begin{array}{l} k_{\text{Reak}}(t') = A_{\text{Reak}} \cdot \exp\left(-\frac{E_A}{R \cdot T(t')}\right) \\ \Omega(t) = \ln \frac{c_{\text{Pro}}(0)}{c_{\text{Pro}}(t)} = \int_0^t k_{\text{Reak}}(t') dt'. \end{array} \right. \quad (2.13)$$

Analytisch wird mit Gl. 2.13 die Akkumulation der Einzelschäden beschrieben und dafür steht das Formelzeichen Ω . Dieses Schadensintegral wird auch als Arrhenius-Integral bezeichnet und bildet die Grundlage für die Modellierung des thermischen, retinalen Schadens in dieser Arbeit. Dafür wird der präexponentielle Faktor oder Ratenfaktor $A_{\text{Reak}} = 1,05 \times 10^{95} \text{ s}^{-1}$ und die Aktivierungsenergie $E_A = 5,99 \times 10^5 \text{ J/mol}$ [41] aus der Literatur verwendet (Abs. 4.2). In Gl. 2.13 ist die Temperaturabhängigkeit von A_{Reak} im Vergleich zum exponentiellen Term vernachlässigbar klein, weshalb diese als konstant angenommen werden kann. [69, 71] Zusammengefasst ist die Schädigung eine Funktion der Temperatur und der Dauer der erhöhten Temperatur und addiert sich kumulativ. [35, 64] Man spricht daher von einer “Temperatur-Zeit-Historie” [64]. Das Verhalten der Temperatur als Einflussgröße ist dabei nicht-linear, da je weiter die Temperatur über einen Wert steigt und größer ist, desto schneller tritt die Schädigung ein. [35, 64] Daher sind die Einwirkdauer, Pulsdauer bzw. die Abkühlphase meistens von sekundärer Bedeutung. [64] Aufgrund der Wärmeleitung und der Pulsdauer, spielen dann der Ort des Wärmeeintrags bzw. die Geometrie das retinalen Bild sowie der Zeitverlauf des Wärmeeintrags in das Gewebe eine Rolle. Lokale Energieanhäufungen sind besonders schädigend. [8, 15, 41, 47, 54, 64, 69, 71, 109, 138]

Auf Basis des Arrhenius-Modells (Gl. 2.13) gibt es mehrere Modelle der Retina und Ansätze zur Modellierung thermischen Schadens. Ein Beispiel dafür ist das homogen, absorbierende Schichtmodell von Takata et al. [139] und Birngruber et al. [71]. Scott [140] hat zudem bereits das gesamte Auge modelliert. Die Gemeinsamkeit dieser Modelle ist, dass sie alle die bestrahlte Region bzw. das Volumen in kleine Elemente (Finite Elemente) aufgliedern und numerisch die Wärmeleitungsgleichung 2.6 lösen. Abseits von Schichtmodellen ist es auch z. B. über die Modellierung von individuellen, granulären Objekten, wie einem Melanosom, Thompson et al. [132] gelungen, das absorbierte Laserlicht und damit einen thermischen Schaden zu modellieren. Generell ist die

Modellierung des thermischen Schadens so weit fortgeschritten, dass bereits ein sogenanntes "action spectrum of retinal thermal injury" [42, 134] existiert, dass die Wellenlängenabhängigkeit des thermischen Schadens definiert.

Im Gewebe sind es Moleküle, wie Proteine, Membranstrukturen und Bindungen, die durch die thermische Energie geschädigt werden. Bei geringen Gewebetemperaturen von ungefähr 42–50°C können konformationelle Veränderungen von Molekülen und eine Zerstörung der Bindungen stattfinden. [58, 61] Das wird als Hyperthermie bezeichnet. Im RPE sterben die Zellen dann irreversibel ab (Nekrose), da nicht ausreichend Reparaturmechanismen vorhanden sind. Oberhalb von 50°C wurde eine reduzierte Enzymaktivität festgestellt, sodass ein geringerer intrazellulärer Energietransfer stattfindet und so die Zahl der Zellen weiter reduziert wird. Bei noch höheren Temperaturen ab 60°C findet die Denaturierung der Proteine und Kollagenen statt. Diese führt dann zur Koagulation, was einer Gerinnung der Proteine und des Blutes entspricht. Im Fall dieser Denaturierung wird von einem irreversiblen Schaden und einer thermischen Verbrennung gesprochen. [15, 47, 61, 135]

Photochemisch Photochemische bzw. phototoxische Schädigungen beinhalten eine durch Interaktion der Strahlung mit Gewebe ausgelöste, chemische Veränderung der Moleküle des Gewebes. [13] Bei diesem Schädigungsmechanismus gibt es zudem eine starke Wellenlängenabhängigkeit: Die Energie der Photonen, die oxidative Prozesse auslösen, muss entsprechend hoch sein, was bei UV Strahlung bzw. blau und violettem Licht der VIS Strahlung der Fall ist. Photochemische Schädigungsmechanismen spielen daher im generellen für das Auge einschließlich der Cornea bis zu einer Wellenlänge von etwa 550 nm und für die Retina selbst von 400–550 nm eine Rolle. In diesen Spektralbereichen kann es aufgrund der Prozesse außerdem zu einer Schädigung bei kleineren Intensitäten kommen, die bei kürzeren Emissionsdauern als augensicher angesehen werden. [127, 141] D. h. photochemische Schädigungen sind relevant für eine längere Expositionszeit t im Bereich von 10 Sekunden oder größer. [13] Im Gewebe stellt der Schädigungsmechanismus eine Erzeugung phototoxischer Radikale in den Zellen oder eine direkte Schädigung an den Makromolekülen, wie der DNA, dar. Für die Lasersicherheit ist dies besonders relevant, da die zahlenmäßig am häufigsten auftretenden Schädigungen am Auge schlechende Schädigungen durch eben diese Lang-

zeitexpositionen von optischer Strahlung sind. Dies entspricht dann häufig photochemischen Schädigungsmechanismen. [13, 35, 61, 91, 127, 141]

Der photochemische Schädigungsmechanismus beruht auf einem kumulativen, also additiven, Mechanismus und kann daher über das sogenannte Reziprozitätsgesetz mit Gl. 2.14 beschrieben werden. [13, 141] Zum Reziprozitätsgesetz machte Bunsen [142] die ersten Versuche. Demnach sind photochemische Schäden nur von der gesamten absorbierten Energie und damit der kumulativen Dosis D_{ges} abhängig, nicht jedoch von der Expositionszeit und Strahlungsdichte I . [35, 127, 143, 144] Die Dosis D_{ges} berechnet sich für einen Laserpuls mit der Pulsdauer τ und der Belichtungsdauer / Expositionszeit t zu

$$D_{\text{ges}} = \int_0^{\tau} Idt. \quad (2.14)$$

Da photochemische Prozesse kumulativ sind und ein verzögertes Einsetzen besitzen, spielen sie eine nachrangige Rolle im Vergleich zu den anderen Mechanismen. Diese Verzögerung des Schadens kann von Minuten bis zu einigen Stunden sein. [13, 109] Möglicherweise sind die Mechanismen nur bei vollständiger Ausschöpfung der Reparaturprozesse des Gewebes vorhanden (vgl. Versuche an Fischlarven [145]). [91] Außerdem können die photochemischen Prozesse durch Berechnung von Ratengleichungen mit zwei Schritten und dem Photonenfluss beschrieben werden. [66] Lipp [35] unterscheidet den photochemischen Schädigungsmechanismus an der Retina in zwei Arten:

- Bei einer Langzeitexposition kann eine Schädigung bei hoher Lichtintensität direkt an den Photorezeptoren auftreten. [146, 147]
- Eine RPE-Schädigung kann durch Absorption von Licht durch das RPE und die CHO zusammen entstehen (vgl. Blaulichtschäden [73, 109]). [148, 149]

2.4 RETINALE SCHÄDIGUNGSSCHWELLWERTE

Mit dem Begriff (Laser-) Schädigungsschwellwert (SSW) wird der Energiewert bezeichnet, ab dem eine laser-induzierte Schädigung aufgrund der optischen Strahlung an dem Bestrahlungsort stattfindet. In der Lasersicherheit ist ein SSW der zugehörige Wert bezüglich der Strahlungsdosis, die zu einer ophthalmoskopisch gerade noch erkennbare Läsion (engl. Minimum Visible Lesion) (MVL)

führt und unter Laborbedingungen bestimmt wird. [15] Die MVL bildet damit die Grundlage für die Bestimmung des vom Individuum unabhängigen SSW, denn der SSW unterliegt Messunsicherheiten und der biologischen Variabilität. Der Energiewert zu Erzeugung einer MVL ist damit z. B. vom Ort der Bestrahlung, dem Individuum und vielen weiteren Parametern abhängig. Deshalb bedient sich die Lasersicherheit statistischer Methoden mit sogenannten Dosis-Antwort Kurven und einer Vielzahl von Einzelexpositionen in den Experimenten, in denen SSW bestimmt werden. Es wird die sogenannte Effektive Dosis mit 50 %- Läsionswahrscheinlichkeit (ED_{50}) verwendet: Die ED_{50} wird in dieser Arbeit als SSW bezeichnet, der durch die statistische Methode nach Finney [150] berechnet wird und eine 50%-ige Wahrscheinlichkeit einer Schadensverursachung besitzt (Methodenbeschreibung in Abs. 4.1.2, Anhang A.9). Dies ist eine gängige Vorgehensweise in der Lasersicherheit. [13,35,43,73,78]

2.4.1 METHODEN ZUR BESTIMMUNG UND HISTORIE

In dieser Arbeit liegt der Fokus auf den retinalen SSW. SSW können in unterschiedlicher Weise in Simulationen und Experimenten bestimmt werden. Die fünf Methoden (Vergleich der Methoden in Kap. 4) zur Bestimmung sind

- In-vivo Experimente an lebenden Tieren, dominierend an NHP [16–18, 20–22, 32, 33, 42, 45, 49, 119, 120, 134, 151–178], oder Kaninchen [23, 26, 28, 31, 50, 51, 179, 180] bzw. Ratten [146],
- Ex-vivo Experimente mit Explants (tierisches Gewebe) [9, 25, 27, 29, 30, 35, 65, 100, 101, 116, 129, 151, 181–188],
- Ex-vivo Experimente mit Zell- oder Organkulturen [181, 189–191],
- Computersimulationen bzw. Berechnungen [8, 15, 41, 43, 47, 54, 65, 71, 128, 132, 139, 186, 192, 193] und
- Laserunfälle und Expositionen durch den Menschen.

In der Vergangenheit sind SSW unterschiedlichster Expositionsszenarien mit Tierversuchen bestimmt worden. In-vivo Experimente an NHP sind zahlenmäßig dominierend, damit am größten zur Datenbasis beitragend und von der Aussagekraft besonders hervorzuheben. Vor allem gibt es im NIR Wellenlängenbereich Parameterbereiche, in denen noch keine Experimente durchgeführt sind und nur Interpolationen über sogenanntes “Action Spectrum” (wellenlängenabhängiges Schädigungspotential vgl. [42]) existieren. Dies ist vermehrt

bei Multipulsbestrahlungen der Fall. [191] Die bisher nicht betrachteten Parameterbereiche sind aufgrund der Verfügbarkeit geeigneter Laserquellen noch nicht erforscht, was bspw. für den Nanosekundenbereich bei etwa 905 nm (vgl. Lidarsysteme Abs. 2.6.1) gilt. In diesen Bereichen ist es eine Herausforderung, mit entsprechend kurzen Pulsen gleichzeitig für eine Schädigung, ausreichende Energie in Singlepulsversuchen aufzubringen und diese zudem definiert in einem Bestrahlungssetup auf eine Probe zu fokussieren. Mit fortschreitender Entwicklung von Laserquellen wird es neue, zu untersuchende Parameterbereiche geben, speziell wenn es neue Technologien gibt.

Diese Arbeit konzentriert sich auf die Ex-vivo Experimente mit Tiergewebe aus Schlachtabfällen, wobei Tab. 2.1 die Historie dieser Methode zeigt. Darüber

Tabelle 2.1: Überblick über relevante Ex-vivo Explant Experimente mit laser-induzierter Schädigung an der Retina. Abkürzungen: H: Huhn, IVM: In-vitro Modell, K: Künstlich, Ka: Kaninchen, Me: Einzelne Melanosome, MZ: Menschliche Zelllinien, KR: Künstliche Retina, R: Rind, RPE: RPE Gewebe, S: Schwein, SRT: Selektive Retina-Therapie, SSW: (Laser-) Schädigungsschwellwert, Ze: Einzelne RPE Zellen, Zf: RPE Zellfragmente.

Erstautor	Jahr	Tier	Probe	Wellenlänge (nm)	Wissenschaftliches Ziel
King [151]	1968	H	RPE	694.3	SSW gütegeschalteter Laserstrahlung
Kelly [101, 129]	1997	S, R	Me, RPE	532, 1064	Untersuchungen zur Mikrokavitation
Payne [194]	1999	K	KR	532, 580, 1064	Bestimmung von SSW an KR
Payne [181]	1999	S, Ka	RPE	532, 580	Bestimmung SSW
Brinkmann [25]	2000	S	Me, RPE	527, 532	Mikrokavitation, Bestimmung SSW
Brinkmann [182]	2002	S	RPE	514	Scannende Laserbestrahlung, SSW
Schuele [27]	2003	S	RPE	514, 527, 532	Nicht-invasive Dosimetrie für SRT
Rögener [29]	2004	S	Ze	532	Detektion von Mikrokavitationsblasen
Neumann [100]	2005	S	Ze, Zf	527, 532	Kavitationsblasendynamik im RPE
Schuele [30]	2005	S	RPE	514	SSW bei RPE Schädigung
Denton [189]	2006	MZ, R	IVM	458, 810	SSW an einem In-vitro-Zellsystem
Schulmeister [183]	2006	R	RPE	532	Retinale, laser-induzierte Explant SSW
Schulmeister [184]	2007	R	RPE	532	Retinale, laser-induzierte Explant SSW
Lee [185]	2007	R	RPE	532	Intrazelluläre Kavitation, SSW
Schulmeister [65]	2008	R	RPE	532	Validierung eines ex-vivo Modells
Schulmeister [186]	2012	R	RPE	1090	Computermodell für NIR
Denton [191]	2015	MZ, R	IVM	532	Laserpulse in einem in-vitro Modell
Hutflz [187]	2019	S	RPE	532	Untersuchungen zu Pulsdauern für SRT
Seifert [188]	2021	S, Ka	RPE	514	RPE SSW und Mechanismen
Lipp [35]	2021	S	RPE	532	Mehrfachgepulste, retinale SSW
Herbst [9]	2023	S	RPE	532	SSW von elongierten, retinalen Bildern
Herbst [116]	2023	S	RPE	532	Unsicherheiten der SSW Bestimmung

hinaus wird diese Methode verwendet, um die retinalen Schadensmechanismen (Mikrokavitation und Mikroblasenbildung) sowie um medizinische Therapien, wie die Selektive Retina-Therapie (SRT), zu erforschen. Zeitlich stellten King and Geeraets [151] die Methode mit kleinen Probenhaltern zur Bestrahlung vor, die sich in späteren Experimenten wiederfinden. Seit 2008 hat sich die Methode durch Schulmeister [65] zur Datengenerierung für ein ex-vivo Modell zudem für die Generierung von Daten für die Lasersicherheitsnorm in Stellung gebracht. Vorausgesetzt, dass ein Übertrag von Schweinegewebe auf das menschliche Gewebe bzw. NHP Gewebe erfolgreich ist, sind Ex-vivo Experimente aufgrund ethischer und kostengünstiger Gründe besonders interessant (Kapitel 4). [9, 116] Aus Tab. 2.1 geht hervor, dass viele Wellenlängenbereiche außerhalb 532 nm noch nicht untersucht sind und damit auch mit Ex-vivo Experimenten mit Explants noch keine ausreichende Datenbasis für scannende, optische Systeme erzeugt worden ist (Einleitung 1). Ebenso fehlt es in diesem Bereich an Experimenten mit asymmetrischen retinalen Geometrien.

2.5 INTERNATIONALE LASERSICHERHEITSNORM

Die mit den oben beschriebenen Methoden empirisch bestimmten ED₅₀-SSW bilden die Datenbasis für die internationale Lasersicherheitsnorm IEC 60825-1:2014 [11]. [14] Das Ableiten der menschlichen Expositionsgrenzwerte erfolgt anhand der Bewertung der Datenbasis durch Lasersicherheitsexperten und Gremien. Es ist die Internationale Kommission zum Schutz vor nicht-ionisierender Strahlung (engl. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection) (ICNIRP), die als Gremium sogenannte “Guidelines” [12] zur sicheren Verwendung von Lasern und den Expositionsgrenzwerten für den Menschen vorschlägt. [12–14] Diese finden sich in der IEC 60825-1:2014 wieder, die als Grundlage für die Sicherheitsbewertung und der Klassifikation von Laserprodukten dient. Die IEC 60825-1:2014 wird dazu in nationale Normen, wie der deutschen DIN EN 60825-1:2014 [195, 196] mit geringen Anpassungen überführt. Dadurch ermöglicht sich eine Klassifikation der Lasergeräte in verschiedene Klassen (1 bis 4) hinsichtlich der sicheren Verwendung für das Auge und die Haut. Das Ziel der sicheren Verwendung von Laserprodukten, wie z. B. Laserprojektoren, Entfernungsmessgeräten oder Scaneinrichtungen, wird durch die Definition der Expositionsgrenzwerte (MPE) erreicht. Diese enthalten einen Sicherheitsfaktor bzw. Reduktionsfaktor, der die Unsicherhei-

ten, wie die biologische Variabilität des jeweiligen Bestrahlungsszenarios und Menschen berücksichtigt (Abb. 2.8). [11, 12, 195, 197, 198]

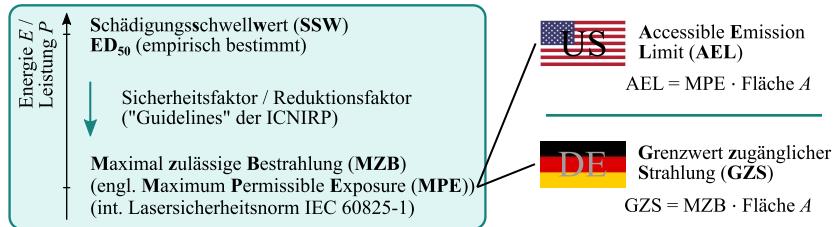


Abbildung 2.8: Schematische Darstellung der zulässigen Grenzwerte im Zusammenhang mit den empirisch bestimmten ED_{50} -SSW im Kontext der internationalen und nationalen Lasersicherheitsnormen.

Wird ein MPE auf eine Fläche A bezogen, wird der Grenzwert als Grenzwert zugänglicher Strahlung (engl. Accessible Emission Limit) (AEL) bezeichnet (Abb. 2.8). Weiterführende Bezeichnungen, sowie die Berechnungsvorschriften sind der IEC 60825-1:2014 [11], den beiden Ergänzungen [199, 200] den Guidelines der ICNIRP [12, 201] und den Abs. 2.7 sowie 2.8 zu entnehmen.

2.6 ARCHITEKTUR VON SCANNENDEN LASERSYSTEMEN

Scannende, optische Systeme mit gepulsten Lasern sind Laserprodukte, die im wesentlichen von der Funktion und damit der Architektur geprägt sind. Die verwendeten Technologien, speziell in neuartigen Systemen, weisen einige Charakteristiken auf, die sich teilweise selbst verstärken und bedingen: Es kann aufgrund der Strahlablenkung in diesen Systemen und dem schrägen Einfall in das Auge bzw. auf die strahlformenden Elemente, wie z. B. Spiegel, zu Aberrationen kommen. [9] Die Marktanforderungen bedingen meist eine Miniaturisation der Produkte, einerseits aufgrund der Einsatzbereiche (Datenbrille: begrenzter Bauraum am Auge, Lidarsensor: in der Frontstoßstange oder dem Dachbereich). Andererseits wird häufig eine Miniaturisation aufgrund des Stromverbrauchs angestrebt, da an diesen Orten generell wenig Leistung zur Verfügung steht. [202] Zudem werden für die Scanverfahren bewegliche

z. B. Mikroelektromechanische Systeme (engl. Micro-Electro-Mechanical Systems) (MEMS) Spiegel verwendet und damit Bewegungen erzeugt. Es sind stets Kombinationen aus optischen Elementen (Hologramme, Linsen, Mikrolinsen-arrays, mehrere Lichtquellen) und diesen beweglichen Elementen verbaut, um die Funktion zu erfüllen. Außerdem sind die Anforderungen an die Toleranzen der Elemente bei der Fertigung aufgrund der hohen Anforderungen an z. B. die optische Auflösung oder Reichweite meist sehr klein. Zusätzlich müssen die Toleranzen nach der Fertigung durch Kalibration kompensiert werden (hochpräzise Kalibration [203]). Man kann daher durchaus von erhöhter Komplexität bei diesen Systemen sprechen, was große Herausforderungen für die Bewertung der Augensicherheit stellt. [4, 10, 36, 204–207]

In dieser Arbeit liegt der Fokus auf den beiden Beispielen, Lidarsysteme im Nanosekundenbereich und Datenbrillen mit Retinascan im Nanosekundenbereich. Damit liegen für diese Systeme Pulsdauern bzw. eine Modulation mit sehr kurzen Pulsen vor, allerdings nicht im Ultrakurzpulsbereich von z. B. Femto- oder Picosekunden, die in anderen Anwendungen eingesetzt werden. [61]

2.6.1 LIDARSYSTEME

Die Bezeichnung Light detection and ranging (Lidar) kommt aus dem Englischen und beschreibt das Messverfahren mit Licht bzw. Lasern. Durch das Aussenden und Empfangen von elektromagnetischer Strahlung, werden Objekte oder die Eigenschaften dieser Objekte von Lidarsystemen erfasst. Das kann die Detektion der Distanz zum Objekt z. B. im Automobilbereich für das automatisierte Fahren [208–211] sowie auch die chemischen Eigenschaften von Gasen bzw. der Atmosphäre [212] sein. Lidarsysteme sind aktive, optische 3D-Messsysteme, die folgende, eindimensionale Messverfahren benutzen, um Objekte im dreidimensionalen Raum detektieren zu können: [209, 210]

- Direkte Laufzeit (engl. Time of Flight) ToF Messung: Ein kurzer Puls wird über eine Sendeapertur entsandt, am Objekt gestreut und durch eine Empfangsapertur bzw. den Detektor nach einer Zeitdifferenz erneut detektiert. [208–210]
- Phasenlaufzeitmessung: Die periodische Modulation der Amplitude wird im amplitude-modulated continuous-wave (AMCW) Verfahren eingesetzt. Die Distanz wird über die Phasenverschiebung des modulierten Signals gemes-

sen. Um die Entfernungsbereiche vermessen zu können, wird die Modulationsfrequenz verändert (Bereich von 10 MHz [213]). [209, 210]

- Frequency-modulated continuous-wave (FMCW): Z. B. eine sägezahnförmige Modulation der Frequenz der ausgesendeten Strahlung kann auch für Lidarsysteme verwendet werden. [213] Bei kohärentem Licht interferiert die am Objekt gestreute Strahlung mit der ausgesendeten Strahlung periodisch konstruktiv oder entsprechend destruktiv. Mit einer Fourier-Transformation (engl. Fast Fourier Transform) (FFT) aus der Frequenz des Interferenzsignals kann die Distanz zum Objekt bestimmt werden. [209, 210]
- Lasertriangulation: Über geometrische Ermittlung z. B. über einen Zeilendetektor kann die Entfernung zum Objekt auch bestimmt werden. [209, 210]

Das gesamte FoV des Sensors wird durch eine Ausdehnung der eindimensionalen Messverfahren durch diverse Architekturen erreicht und ermöglicht die Betrachtung der dreidimensionalen Umgebung. In dieser Arbeit wird nur auf gepulste Systeme und die direkte ToF Messung eingegangen. Es existieren im wesentlichen drei Architekturen, die bei der ToF Messung eingesetzt werden:

- Für eine zweiachsige Scanbewegung werden zwei Elemente oder ein Element mit zwei Freiheitsgraden, z. B. MEMS Spiegel, eingesetzt (Abb. 2.9 (a)).
- Die zweite Architektur entspricht einem rotierenden System um eine Rotationsachse und einem Linienarray Detektor. Dazu kann z. B. das gesamte System oder nur ein rotierender Spiegel verwendet werden. Diese Beispiele entsprechen einem Linienscan Lidarsensor mit einem Linienscan Muster, das eine vertikal aufgespreizte Linie ist und horizontal um eine Drehachse gedreht wird (eine Rotationsachse; Abb. 2.9 (b)).
- Die Architektur mit einem bildbasierten Verfahren bzw. dem Flash-Lidar setzt 2D-Array Detektoren ein (keine Rotationsachse; Abb. 2.9 (c)).

Es gibt eine große Variation an Lidararchitekturen und Sensoren unterschiedlichster Hersteller (Übersicht [209], [214] oder [213]). In dieser Arbeit liegt der Fokus auf Lidarsensoren mit Linienscan-Architektur. Die dominierende Wellenlänge dieser Systeme im automotive Lidar-Bereich ist 905 nm. [4, 36] Für die Detektion werden entweder Avalanche-Photodioden (APD), Single-Photon Avalanche Dioden (SPAD) oder Silizium-Photonenvervielfacher (engl. Silicon Photomultiplier) (SiPM) eingesetzt. Diese werden bei der Wellenlänge von 905 nm auf Siliziumbasis gefertigt. Der von der Linienscan-Architektur emittierte, in vertikaler Achse aufgespreizte, Laserstrahl erzeugt in vielen Fällen auf der Retina ein elongiertes retinales Bild (Abs. 3). Die weiteren Systempara-

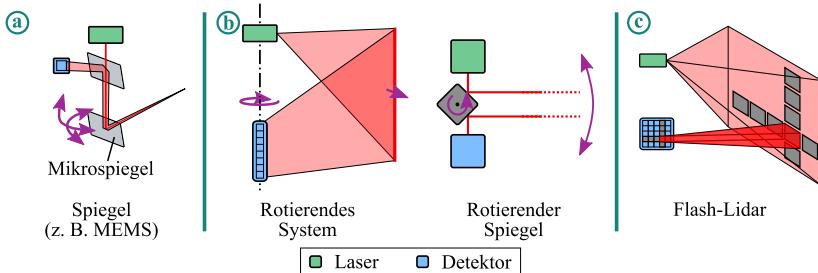


Abbildung 2.9: Schematische Darstellung von drei möglichen Architekturen von Lidarsensoren mit unterschiedlicher Anzahl an Rotationsachsen. [modifiziert von [116]]

meter von Lidarsensoren leiten sich aus physikalischen Hintergründen, wie der Detektierbarkeit und der Laufzeit, sowie aus dem realen Straßenszenarien ab. Ungefähr eine Framerate von 10–20 Hz, eine Reichweite von 200 m mit einer vertikalen und horizontalen Auflösung von 0,1° und einem horizontalen FoV von 60° bzw. vertikalen FoV von 30° sind typische technische Daten. [205, 214] Dazu rotieren die Systeme oder die Elemente etwa mit einer Frequenz im ein- bis niedrigen, zweistelligen Hertzbereich und können damit nur geringe Bildwiederholfrequenzen erzielen, während die Flash-Lidarsysteme hier im Vorteil sind. Flash-Lidarsysteme sind jedoch von der optischen Auflösung und damit auch der Reichweite des Sensors an die Eigenschaften und vor allem Größe der Pixel des Detektors gebunden, weshalb sie hier einen Nachteil besitzen. [4–7, 9, 36, 39, 202, 204–206, 209, 210, 213–223]

Ausgesendete Pulsenergie und Hintergründe der Augensicherheit Um das Verhältnis der ausgesendeten Leistung des Lidarsensors P_S mit der Reichweite d_{Lidar} zu bestimmen wird eine Leistungsbilanz aufgestellt, die als Lidar-Gleichung bezeichnet wird. [204, 210, 218] Die empfangene Leistung P_E am Detektor eines ToF Lidarsensors ergibt sich nach Trierweiler [210] zu

$$P_E = P_S \cdot G_0(d_{\text{Lidar}}) \cdot R \frac{A_{\text{ap}}}{\pi d_{\text{Lidar}}^2} \cdot \eta_{\text{Sys}} \cdot \eta_{\text{Atm}} (d_{\text{Lidar}})^2, \quad (2.15)$$

wenn es sich um einen parallel zur Empfangsapertur stehendes Objekt als Lambert-Strahler handelt. Dabei ist die Größe G_0 der Geometriefaktor und abhängig von den Dimensionen des Objektes. [210] In Gl. 2.15 entspricht der

Term $R \frac{A_{\text{ap}}}{\pi d_{\text{Lidar}}^2}$ der Rückstreuung und ist damit abhängig von der Entfernung des Sensors zum Objekt d_{Lidar} , sowie von der Reflektivität des Objekts R und der Fläche der Empfangsapertur A_{ap} . Die beiden Effizienzen sind η_{Sys} , ein Verlustterm des Sensors selbst als Systemfaktor, der z. B. Reflexionen an der Empfangsoptik beschreibt, und η_{Atm} , ein Verlustterm für die Abschwächung des Lichts durch die Atmosphäre nach dem Lambert-Beerschen Gesetz (Gl. 2.1). Weiter vereinfachen kann man die Lidar-Gleichung 2.15 indem der atmosphärische Term $\eta_{\text{Atm}}(d_{\text{Lidar}})$ bei klaren Sichtverhältnissen sowie der Geometrie abhängige Term / Geometriefaktor G_0 vernachlässigt werden, sodass

$$P_E \propto \frac{P_S}{d_{\text{Lidar}}^2}. \quad (2.16)$$

Unterschiedlichste Rauscheinflüsse, hauptsächlich am Detektor, limitieren die maximale Reichweite des Sensors d_{max} . Es wird ein minimaler Grenzwert, das Signal-Rausch-Verhältnis (engl. Signal-to-Noise Ratio) (SNR), in Form der empfangenen Leistung P_E benötigt, der auch im Extremfall bei maximaler Reichweite noch detektiert wird. Es sei erwähnt, dass die Augensicherheit die ausgesendete Leistung P_S beschränkt. Gepulste Systeme im Nanosekundenbereich sind hinsichtlich der Augensicherheit deshalb vorteilhaft, da bei sehr kurzen Pulsen besonders hohe und damit gut detektierbare Spitzenintensitäten ausgesendet werden können. Dadurch ist die Performance der Systeme grundsätzlich gut. Das Verhältnis aus Gl. 2.16 zeigt allerdings, dass für eine Erhöhung der Reichweite, mehr Energie ausgesendet werden muss. Um einen bestimmten minimalen Grenzwert des SNR bzw. die empfangene Leistung P_E aufrecht zu erhalten, muss die ausgesendete Leistung P_S proportional zu Reichweite im Quadrat d_{Lidar}^2 erhöht werden. Das bedeutet eine Vervierfachung bei Verdopplung der max. Reichweite d_{max} . Daher ist es im Sinne der Produktperformance die Sicherheitsfaktoren der Lasersicherheitsnorm exakt zu definieren und evtl. durch eine erweiterte Datenbasis reduzieren zu können (Einleitung 1).

2.6.2 DATENBRILLEN MIT RETINASCAN

Es existieren unterschiedlichste Varianten von Datenbrillen mit Retinascans, die teilweise eine Immersion von Elementen in die Realität (Augmented Reality) ausführen oder ausschließlich ein virtuell erzeugtes Bild ohne die Realität abbilden. Von allen Varianten konzentriert sich diese Arbeit auf eine Augmented

Reality Datenbrille und deren retinales Expositionsszenario: Augmented Reality Datenbrillen bilden als scannendes, optisches System ein virtuelles Bild auf der Retina ab. Die enthaltenen Kernelemente sind

- eine Bildquelle, wie eine Display Einheit oder Laserprojektionssystem,
- eine Vergrößerungsoptik und
- das Medium bzw. optische Element oder Elemente zur Abbildung der virtuellen Bilder in das Auge des Betrachters bei gleichzeitigem Durchlassen des Umgebungslichts (z. B. Halbspiegel, holografische Folien, Waveguide Combiner oder Holographic Combiner).

Der generelle Aufbau einer Datenbrille mit Retinascans und Anordnung dieser Elemente in diesem scannenden, optischen System ist in Abb. 2.10 dargestellt. In beiden dargestellten Systemen erfolgt eine Projektion und optische Strahlführung nach dem sogenannten Maxwellian View. Dieser Maxwellian View beschreibt eine optische Abbildung, bei der die Fokussierung des Strahlbündels oder der projizierten Laserstrahlen in der Pupille in dem sogenannten Vertex Punkt des Betrachters erfolgt. [207, 224–230]

Das Licht von drei Lichtquellen in roter, grüner und blauer Wellenlänge im VIS Wellenlängenbereich (z. B.: R: 640 nm; G: 520 nm; B: 455 nm [232, 233]) wird im Laserprojektionssystem erzeugt und überlagert. Das in Abb. 2.10 dargestellte Laserprojektionssystem führt die Scanbewegung zum Schreiben des virtuellen Bilds auf der Retina mit MEMS-Spiegeln aus, d. h. das Bild wird aus einzelnen, gepulsten Bildern an unterschiedlichen Orten nacheinander auf der Retina zusammengesetzt. Der Betrachter nimmt den Gesamteindruck eines kompletten Bildes wahr. Die Abbildung wird über Optiken und einem Combiner im Bereich des Brillenglasses durchgeführt. Dafür gibt es die Möglichkeit einen Holographic Combiner, wie zum Beispiel ein computergeneriertes Volumenhologramm aus mehreren Schichten, einzusetzen (Abb. 2.10(a)). Es kann auch ein Waveguide Combiner verwendet werden, der das Licht an anderem Ort einkoppelt, totalreflektiert und im Blickfeld über Gitterstrukturen wieder auskoppelt (Abb. 2.10(b)). Über die bildgebenden Lichtquellen hinaus gibt es noch den eingekoppelten NIR Pfad eines Eye-Tracking Systems mit einer vierten Laserquelle in Überlagerung zu den anderen dreien. Damit wird die Lage der Pupille bzw. des Vertex-Punkts bei Augenbewegungen bestimmt und es werden in der Regel Halbleiterlaser mit den Wellenlängen 850 nm oder 940 nm dafür eingesetzt. [207, 224–231, 234]

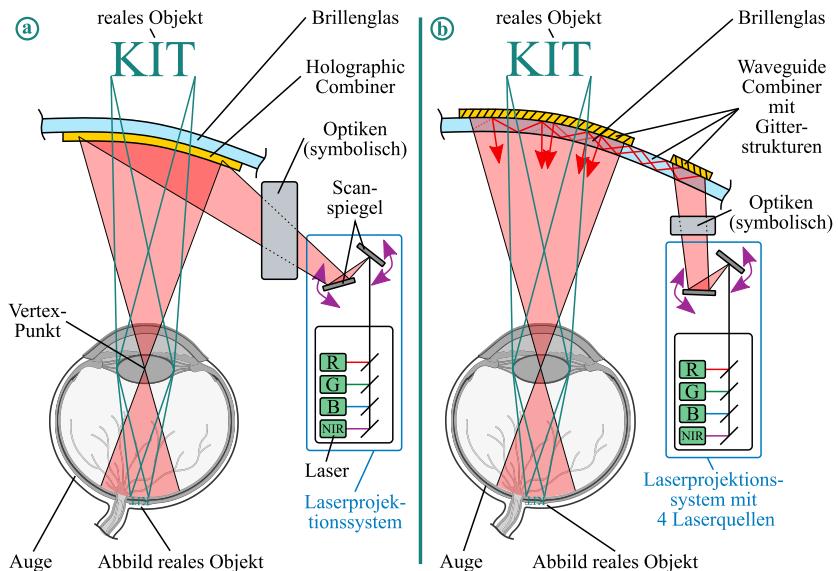


Abbildung 2.10: Schematische Darstellung der Architektur einer Datenbrille mit Retinascan in Augmented Reality Anwendung. Eine Möglichkeit ist die Abbildung des virtuellen Bilds auf die Retina durch einen Holographic Combiner, z. B. in Form eines Volumenhologramms (a). Zweitens kann dafür auch ein Waveguide Combiner mit Gitterstrukturen eingesetzt werden, in dem die Lichtstrahlen totalreflektiert werden (b). [modifiziert von [207, 227–231]]

Nach dem aktuellen Stand der Technik werden die im Bügel der Datenbrillen befindlichen Lichtquellen als Modul zusammengefügt und es werden Halbleiterlaser bzw. Kantenemitter (EEL) eingesetzt. Diese Laserquellen pulsieren je nach Scanarchitektur und Auflösung des Systems im Mikro- und Nanosekundenpulsbereich (Abs. 3.1.2). Hinsichtlich der erzielbaren Winkelauflösung des Gesamtsystems auf der Retina findet man in der Literatur den Wert 10–15 Pixel pro Grad. [226] Von Bedeutung ist der Winkelbereich, der durch eine Datenbrille abgedeckt wird bzw. das FoV, was bei den beschriebenen Systemen etwa im Bereich von $\pm 20^\circ$ (horizontal) und $\pm 12^\circ$ (vertikal) liegt. Für diese Arbeit wird ein fiktives, optisches System beschrieben und für Abschätzungen herangezogen, welches in Abs. 3 und Tab. 3.2 definiert ist. [226, 228, 231, 234]

2.7 KLASIFIZIERUNG VON LASERSYSTEMEN

Die Zugängliche Strahlung (engl. Accessible Emission) (AE) wird für eine Klassifizierung eines Laserprodukts nach der Lasersicherheitsnorm ermittelt und mit dem AEL verglichen. Lidarsensoren und Datenbrillen müssen die restriktivsten AEL der Laserklasse 1 erfüllen, da sie zu einer direkten Bestrahlung des Auges führen. Weitere Erläuterungen zu den Laserklassen 1 bis 4 sind bspw. der Lasersicherheitsnorm [11] oder [12] zu entnehmen.

Für einen sicheren Produkt müssen die Hersteller Berechnungsvorschriften nach der Lasersicherheitsnorm IEC 60825-1:2014 [11] durchführen. Dazu muss der restriktivste Zustand im Betrieb betrachtet werden. Bei scannenden Laserprodukten sind außerdem mögliche Einfehlerfälle zu betrachten und müssen in der Klassifizierung berücksichtigt werden, wenn sie nicht ausgeschlossen werden können. Die Berechnungsvorschriften berücksichtigen die Akkomodationszustände des menschlichen Auges. Möchten Hersteller die AE maximieren, führen sie eine Analyse zum Finden des restriktivsten Falls des Expositionsszenarios unter Betrachtung der Akkommodation und der sogenannten Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle α durch. Die Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle α ist der Winkel, den eine Laserquelle als Bild gesehen auf der Objektseite am Auge bzw. Messsetup aufspannt [11, 195]. Die Winkelausdehnung α beschreibt damit die Größe des retinalen Bilds. [8] Daher wird bei der Analyse zum Finden des restriktivsten Falls von einer Alpha-Analyse gesprochen. Diese Alpha-Analyse beinhaltet u.a. eine Betrachtung unterschiedlicher Abstände und Orientierungen des Laserprodukts zum Auge, da sich dabei die Winkelausdehnung α ändern kann.

Für eine Bestimmung der AEL (Abb. 2.8) gepulster Laserprodukte, wie z. B. ein Lidarsensor, müssen folgende, drei Kriterien betrachtet und die AEL aus der Tab. 4 der IEC 60825-1:2014 [11] für ausgedehnte Quellen¹ je nach Emissionsdauer t und Wellenlänge λ berechnet werden:

1. Einzelpulskriterium: Die Bestrahlungsstärke jedes Einzelpulses der Pulsfolge darf den AEL eines Einzelpulses nicht überschreiten.

¹ In der Lasersicherheitsnorm wird eine ausgedehnte Quelle definiert als Laserquelle mit einer Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle $\alpha_{\min} > 1,5 \text{ mrad}$ (vgl. Gl. A.5). [11]

2. Mittleres-Leistungs-Kriterium: Die mittlere Leistung der gesamten Pulsfolge der Emissionsdauer t muss kleiner als der AEL eines einzelnen Pulses der selben Emissionsdauer t sein.
3. Kriterium des reduzierten Pulses: Die Energie pro Puls darf den AEL eines Einzelpulses multipliziert mit dem Korrekturfaktor für Multipulse C_5 nicht übersteigen.

Je Bestrahlungsszenario müssen zudem einige Korrekturfaktoren C_1 bis C_7 , sowie die Knickpunkte T_1 bis T_2 (Tab. 9 IEC 60825-1 [11]) betrachtet werden.

2.8 BERECHNUNG VON MAXIMAL ZULÄSSIGEN BESTRAHLUNGSWERTEN

Da in dieser Arbeit u.a. simulierte ED₅₀-SSW von Expositionsszenarien betrachteten werden, bietet es sich an, diese mit zugehörigen Emissionsgrenzwerten nach der internationalen Lasersicherheitsnorm IEC 60825-1:2014 [11] zu vergleichen. Simulierte ED₅₀ beziehen sich auf die totale intraokulare Energie, also die Gesamtenergie, die in das Auge fällt. Bei den AEL der Lasersicherheitsnorm ist dies jedoch nicht der Fall, da diese vereinfacht dargestellt die Leistung vom Produkt in einer Messblende betrachten. Daher definierten Kotzur et al. [8] die sogenannte Maximal Erlaubte Energie (engl. Maximum Allowed Energy) (MAE), die sich aus dem AEL mit einem intraokularen Faktor η_{Retina} zu

$$\text{MAE} = \frac{\text{AEL}(\alpha)}{\eta_{\text{retina}}(\alpha)} \quad (2.17)$$

berechnet. Dadurch können die simulierten ED₅₀ direkt mit dem MAE verglichen werden. Dabei ist α die Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle. Die Definition des intraokularen Faktors η_{Retina} nach Kotzur et al. [8] sowie die Zusammenhänge der Normrechnung befindet sich im Anhang A.3. Der intraokulare Faktor η_{Retina} beschreibt die Gesamtleistung der Exposition geteilt durch die Leistung in der zugehörigen Feldblende. Eine Feldblende ist für die Analyse der Emissionsgrenzwerte nach der IEC 60825-1 zu verwenden und in der Größe zu variieren, was der im vorherigen Abschnitt genannten Alpha-Analyse entspricht. Diese Alpha-Analyse für eine rechteckige bzw. elliptische Feldblende ist ebenfalls im Anhang Gl. A.4 definiert. Mithilfe der im Anhang

beschriebenen Berechnungen und der Alpha-Analyse ergibt sich abschließend der Reduktionsfaktor (RF) zu

$$RF = \frac{SSW}{MAE}, \quad (2.18)$$

wobei SSW einem ED₅₀-SSW entspricht. Sowohl der SSW als auch die MAE beziehen sich auf die totale intraokulare Energie. Da der Reduktionsfaktor RF einem Sicherheitsfaktor entspricht, ist es damit möglich die Sicherheitsmarge zwischen dem SSW und dem Emissionsgrenzwert zu bestimmen.

2.9 SYMMETRISIERUNG DER WINKELAUSDEHNUNG DER SCHEINBAREN QUELLE

Für die Berechnung des AEL nach der IEC 60825-1:2014 [195] ist für ein elongiertes, retinales Bild ein Symmetrisierungsschritt der Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle α vorgeschrieben (Gl. A.7). Diese Symmetrisierung überführt die elongierten Abmessungen des retinalen Bilds in einen symmetrischen Fall bzw. bildet den Mittelwert α_{IEC} aus den beiden Winkelausdehnungen α_x und α_y (Abb. 2.11). Für die Gesamtberechnung bedeutet dies eine Vereinfachung, da in der weiteren Rechnung nur symmetrische Fälle betrachtet werden. Zwei relevante Auswirkungen resultieren aus der Symmetrisierung und diese sind die Änderung der betrachteten Fläche sowie die Veränderung des Abkühlverhaltens an den Seiten in die Randgebiete. [9] Die für die Berechnung betrachtete Fläche nimmt im Vergleich zu dem in der Realität vorliegenden Expositionsszenario zu (Abb. 2.11). Damit nimmt die Bestrahlungsstärke bei gleichbleibender Pulsenergie ab. Eine größere Gewebefläche kann in der Theorie einer höheren Pulsenergie ohne Schädigung standhalten. [37, 170] Daher besteht ein erhöhtes Risiko einen Grenzwert auf eine größere Fläche auszulegen, als die Fläche in der Realität ist. In Hinblick auf das erwärmte Gewebevolumen fällt auf, dass sich die Fläche, in der Wärmeleitung nach der Exposition in die seitlichen Gewebeperipherie stattfinden kann, durch die Symmetrisierung nicht ändert. Das liegt daran, da sich der Umfang des retinalen Bilds nicht ändert. Es ist jedoch ein Unterschied der beiden Fälle in den Temperaturgradienten ersichtlich (Pfeile in Abb. 2.11). D. h. die Berechnung mit Symmetrisierung von α betrachtet den eigentlichen thermischen Bestrahlungsfall nicht. [9]

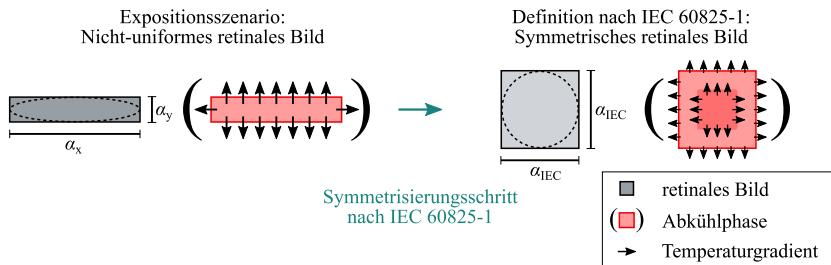


Abbildung 2.11: Ein Symmetrisierungsschritt der Lasersicherheitsnorm für elongierte, retinale Bilder führt aufgrund der Mittelwertbildung der Winkelausdehnung α zur einer Änderung der Fläche und des thermischen Bestrahlungsfalls im betrachteten Szenario.

Vor der Symmetrisierung wird eine Limitierung der Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle α durchgeführt (α_{\max} und α_{\min} ; Abb. A.2 (b); Gl. A.5, Gl. A.6). Auch mit dieser Randbedingung gibt es Szenarien, in denen sich die in der Berechnung angenommene Fläche A der elongierten Bestrahlungsszenarien, speziell von den vorgestellten optischen Systemen, durch die Symmetrisierung ändert. In einer Beispielrechnung werden die genannten Punkte im Anhang A.4 anhand von drei Fällen verdeutlicht (Abb. A.2 (b); Parameter siehe Abb. A.3). Diese Beispielrechnung zeigt eindeutig auf, dass eine Datenbasis von elongierten SSW benötigt wird, um die Augensicherheit zu gewährleisten und die einbezogenen Sicherheitsfaktoren für solche Szenarien zu bewerten.

Eine Betrachtung der Datenbasis aus Multipulsexperimenten und -simulationen, sowie von vom zirkulären Fall abweichenden Fällen, ist in den Tabellen 1.1 und 1.2 bereits in der Einleitung erfolgt. An dieser Stelle sei erwähnt, dass bis auf bewegte, gescannte, symmetrische Expositionsszenarien (Alt 2005 [50]; Framme 2007 [51]) keine für die aktuelle Lasersicherheitsnorm verwendbaren Daten von asymmetrischen retinalen Expositionsszenarien vorhanden sind. Zudem ist für scannende, optische Verfahren mit Multipulsbestrahlung die Datenbasis ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet. [35] Die weiteren Aspekte sind in Abs. 1.2 bereits diskutiert. Daher gibt es ein großes, wissenschaftliches Interesse an der Bestimmung der Reduktionsfaktoren von asymmetrischen und elongierten, retinalen Bestrahlungsszenarien. Zudem gibt es ein großes Interesse an der Erweiterung der Methoden zur Bestimmung von retinalen SSW mit asymmetrischen Fällen, was in dieser Arbeit im Folgenden angegangen wird.

ZUSAMMENFASSUNG DES KAPITELS

- Die optische Strahlung und damit die Energie der elektromagnetischen Welle wird je nach Expositionsszenario und materialspezifischen Eigenschaften durch Laser-Gewebe-Interaktionen im Gewebe absorbiert.
- Der größte Teil der Laserstrahlung wird im Retinalen Pigmentepithel (RPE) in der Retina des menschlichen Auges absorbiert und führt zu einer Erwärmung des Gewebes oder je nach Parameter der Bestrahlung unterschiedlichen Effekten. Bei besonders hoher Leistung oder Eintrag über einen bestimmten Zeitraum kann es zu drei unterschiedlichen Schädigungsmechanismen (mit Unterkategorien) kommen. Ein irreversibler Schaden tritt bei Überschreitung des (Laser-) Schädigungsschwellwerts (SSW) ein.
- Die Architektur der scannenden, optischen Systeme, und damit eng verbunden das Expositionsszenario, variiert ja nach Anwendungsfall des Lasерprodukts stark spezifisch.
- Lidarsensoren und Datenbrillen mit Retinascan können Pulse im Nanosekundenbereich emittieren, in dem der thermomechanische Schädigungsmechanismus dominierend ist. Dabei entstehen Mikrobläschen um die stark pigmentierten Melanosome in der Retina und daraus wiederum mechanische Kräfte bei der Volumenzu- und Abnahme dieser Bläschen.
- Die Lasersicherheitsnorm IEC 60825-1:2014 gibt einen Grenzwert zugänglicher Strahlung (engl. Accessible Emission Limit) (AEL) für ein sicheres bzw. augensicheres Laserprodukt und eine Symmetrisierung der Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle α vor.

3 EXPOSITIONSSZENARIEN VON SCANNENDEN, OPTISCHEN SYSTEMEN

In diesem Kapitel werden die Expositionsszenarien von scannenden, optischen Systemen anhand der beiden Beispiele Lidarsensoren mit Linienscan Architektur und Datenbrille mit Retinascan untersucht. Zunächst werden die wichtigsten, für die Augensicherheit und Schädigungsmessungen relevanten, Parameter der Laserstrahlcharakteristik, das sind die Wellenlänge, die Pulsdauer, die PRF und die Pulsenergie, untersucht. In einem zweiten Schritt wird das retinale Bild messtechnisch aufgenommen und simulativ generiert.

3.1 LASERSTRAHLCHARAKTERISTIK

3.1.1 LIDARSENSOR MIT LINIENSCAN-ARCHITEKTUR

In Abs. 2.6.1 sind bereits die Wellenlänge der Halbleiterlaser (905 nm) und die wichtigsten Systemparameter genannt. Da sich das Bestrahlungsszenario im wesentlichen durch die Architektur des Sensors (Abb. 3.1(a)) bedingt, sind auf der rechten Seite der Abb. 3.1(b) mögliche Charakteristiken des retinalen Expositionsszenarios dieser Architekturen schematisch gezeichnet. Die dargestellte Kombination der Charakteristiken entspricht die eines Lidarsensors mit Linienscan. Als Laserquelle werden in automotive Lidarsensoren Halbleiterlaser wie Oberflächenemitter (VCSEL) oder Kantenemitter (EEL) bzw. Arrays davon eingesetzt. [36, 204, 209, 210, 213, 215] Diese sind in der Lage, hochenergetische Pulse im Nanosekundenregime zu erzeugen. Eine Betrachtung des Scanmusters lässt eine Herleitung der Charakteristiken und Parameter des Bestrahlungsszenarios zu.

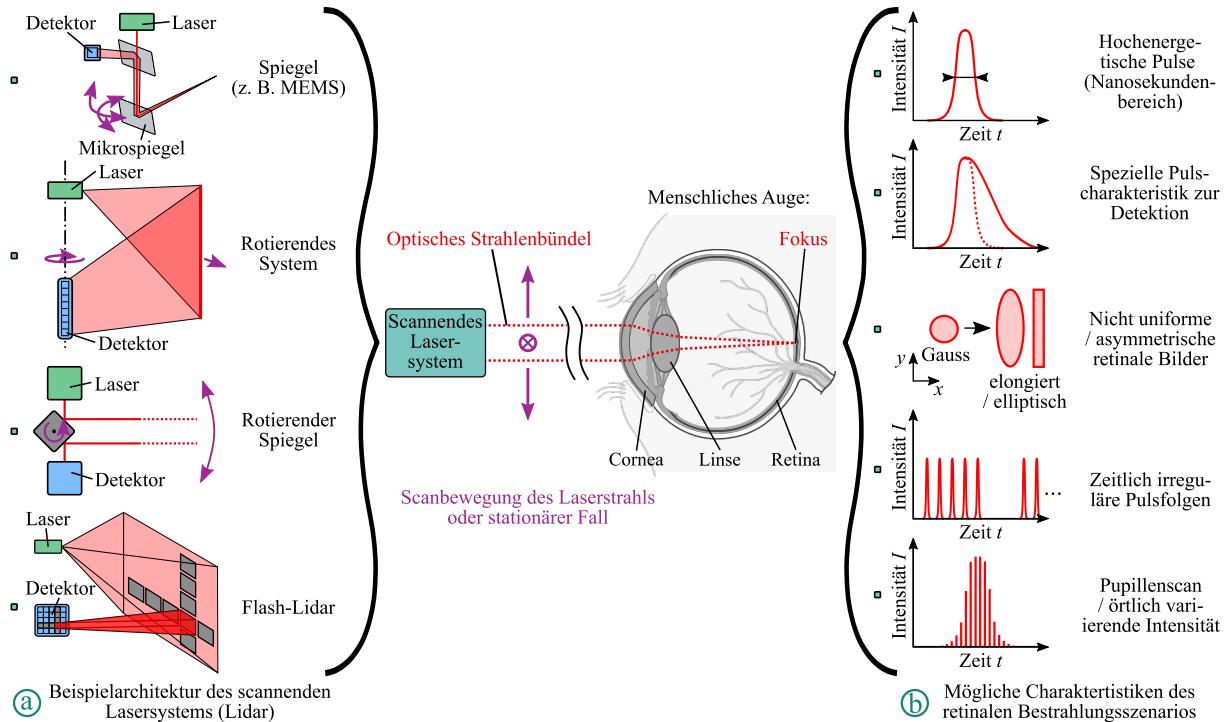


Abbildung 3.1: Mögliche retinale Expositionsszenarien bei der Bestrahlung durch scannende, optische Lidarsysteme. Das Strahlenbündel des Lasersystems wird auf der Retina fokussiert. Aufgrund der unterschiedlichen Architektur des scannenden, optischen Systems / Lidarsystems (a) mit und ohne Scanbewegung entstehen charakteristische Eigenschaften des Expositionsszenarios (b). [modifiziert von [116]]

Im Folgenden wird ein fiktives System mit horizontalem Linienscan, anlehnen an z. B. den Sensor “Scala 3” [222] bzw. “Scala 2” [36] (Valeo SA, Paris, Frankreich), angenommen (Tab. 3.1). Grundlage dafür ist eine Architektur mit rotierendem Spiegel (Abb. 3.1(a)). Die Zusammenhänge und Parameter, die der Hersteller nicht angibt, lassen sich aus den physikalischen Gegebenheiten des Scanprinzips, Architektur und weiteren, dem Stand der Technik veröffentlichten Herstellerangaben z. B. der Detektoren, herleiten bzw. berechnen: Für den Einsatz für Fahrerassistenzsysteme (engl. Advanced Driver Assistance Systems) (ADAS) hat sich eine Minimalanforderung als gängige Praxis etabliert, dass die Umgebung bzw. Szene mindestens 10 mal pro Sekunde von dem Lidarsensor abgescannt werden soll. D. h. die benötigte Bildwiederholfrequenz der Punktwolke eines Lidarsensors ist 10 Hz (Herstellerangaben der Bildwiederholfrequenz: 10–20 Hz [36, 215, 222]). Aufgrund des rotierenden Spiegels bzw. der Mechanik ist es physikalisch sinnvoll, die Drehspiegelfrequenz möglich klein zu halten und jede Winkelstellung des FoV des Sensors bzw. jeden Einzelpunkt im Messbereich nur einmal anzufahren. Das bedeutet, dass der vertikal aufgespreizte Laserstrahl alle 100 ms ($\Delta t_{\text{Scan}} = 100 \text{ ms}$) in die gleiche, horizontale Winkelstellung gerichtet ist.

Tabelle 3.1: Für diese Arbeit abgeleitetes, fiktives System eines Lidarsensors mit horizontalem Linienscan. Die Angaben sind typische Werte aus diversen Literaturquellen oder in Anlehnung hergeleitet / berechnet (markiert mit *) und entsprechen daher dem Stand der Technik. Abkürzungen: h.: horizontal; v.: vertikal ; Lichtqu.: Lichtquelle. (Die Anzahl der Messpunkte der Punktwolke ist mit der vom Hersteller angegebenen Winkelauflösung und dem FoV berechnet.)

Fiktiver Long Range Linienscan Lidarsensor für den Automobilbereich bzw. ADAS	
Messverfahren, Scanverfahren	direkte ToF, Rotierender Spiegel (4 Seitenflä.)
Drehfrequenz des Spiegels (Hz)	2,5*
Lichtqu.: Wellenlänge λ (nm)	VCSEL / EEL Array: 905 [36, 215, 235–237]
Lichtqu.: Pulsenegie E_{Puls} (μJ) / Spitzenleistung P_{Peak} (W)	$\approx 3,2 (1\text{--}10)^*$ / ≥ 400 [236]
Detektor: Anzahl der Schüsse pro Pulpaket (-)	SPAD: 4 (4–8)* [36, 215, 223]
Framerate / Abtastfrequenz (Hz)	10 (10–20) [222]
FoV (Grad)	h.:120, v.:26 [222]
Winkelauflösung (Grad) / Anzahl Messpunkte (-)	0,05 [222] / h.:2400*, v.:520*
Reichweite (m)	200 (200–300) [222, 223]
Gewicht (g)	≈ 600 [36]
Zeitintervall zw. Pulpak. $\Delta t_{\text{Pulpak.}}$ (μs) / PRF _{Paket} (kHz)	$\approx 27,8^*$ / $\approx 36^*$
Zeitintervall zw. Pulsen Δt_{Pulse} (μs) / PRF _{Pulse,Max} (kHz)	$\approx 6,9 (3,5\text{--}6,9)^*$ / $\approx 144 (144\text{--}288)^*$
Pulsdauer τ (ns)	$\approx 8 (1\text{--}10)$ [202, 235–238]

Das betrachtete System aus Tab. 3.1 besitzt einen Rotationsspiegel mit vier Seiten. Daraus resultiert eine Spiegeldrehung von 90° alle $\Delta t_{\text{Scan}} = 100 \text{ ms}$ und damit eine Drehfrequenz des Spiegels von $2,5 \text{ Hz}$. In dieser Zeit wird die Szene in 180° , also der doppelte Rotationswinkel, aufgrund der Spiegelung am Rotationsspiegel abgescannt. Die äußeren Bereiche des 180° -Winkels werden jedoch durch das FoV beschnitten. Trotzdem kann über die 180° das Zeitintervall einer bestimmten, horizontalen Winkelstellung bestimmt werden (Annahme: kontinuierliche Rotation, Winkelauflösung $0,05^\circ$ [222]). Das Zeitintervall einer horizontalen Winkelstellung $\Delta t_{\text{Wi.st.}}$ ist vereinfacht

$$\Delta t_{\text{Wi.st.}} \approx \Delta t_{\text{Pulspak.}} \approx \frac{\Delta t_{\text{Scan}}}{n_{\text{Wi.st.}, 180^\circ}} = \frac{100 \cdot 10^{-3} \text{ s}}{\frac{180^\circ}{0,05^\circ}} \approx 27,8 \mu\text{s}. \quad (3.1)$$

Dabei wird mit der Anzahl der Winkelstellungen für 180° $n_{\text{Wi.st.}, 180^\circ}$ gerechnet. Die Zeitdauer $\Delta t_{\text{Wi.st.}}$ entspricht ungefähr der Zeitdauer einer Einzelmessung eines Messpunkts und damit der Zeitdauer eines Pulspaketes $\Delta t_{\text{Pulspak.}}$ (System aus Tab. 3.1). Lidarsensoren senden aufgrund der möglichen, niedrigen Reflektivität der Objekte und hoher Reichweite zur statistischen Verbesserung der Detektion pro horizontaler Winkelstellung bzw. Messpunkt ein Pulspaket aus (Abb. 3.1(b)). Bei kurzen Pulsen gilt: Die eingesetzten Detektoren, wie die APD, SPAD oder SiPM, müssen besonders sensibel sein. [223]

Pulspakete und Abwägung bzgl. der Augensicherheit Bei photonenzählenden Detektoren, wie z. B. SPAD, ist die Detektion ein wahrscheinlichkeitsverteilter Prozess, der durch eine Poisson-Verteilung beschrieben wird. D. h. es werden bei Lidarsystemen mit hoher Reichweite (Long Range Lidar) mehrere Pulse pro Winkelstellung ausgesendet (gängige Praxis: $n_{\text{Pulse}} = 1-2$ bei APD, und $n_{\text{Pulse}} = 4-8$ bei SPAD Detektoren), um ein entsprechendes SNR zu erreichen. Dabei gilt die Wahrscheinlichkeitstheorie vor dem Hintergrund des Quantenrauschens, sodass die generelle Detektion bzw. das SNR mit einer größeren Anzahl der eintreffenden Photonen n_{Ph} um den Faktor $\sqrt{n_{\text{Ph}}}$ verbessert wird. Dies entspricht einer Mittelung und beruht auf dem zentralen Grenzwertsatz: [209, 239, 240]

$$\text{SNR}_{\text{Multip.}} = \text{SNR}_{\text{Singlep.}} \cdot \sqrt{n_{\text{Ph}}} \quad , \text{da} \quad \sigma = \sqrt{\text{Var}(X)} = \sqrt{\mu} = \sqrt{n_{\text{Ph}}} \quad (3.2)$$

Das SNR bei Multipulsen $\text{SNR}_{\text{Multip}}$, ist damit um den Faktor $\sqrt{n_{\text{Ph}}}$ größer als das SNR bei Einzelpulsen $\text{SNR}_{\text{Multip},\text{e}}$. Dies liegt in dem speziellen Fall der Poisson-Verteilung daran, dass der Erwartungswert bzw. Mittelwert μ genau der Varianz $\text{Var}(X)$ und der mittleren Anzahl der Photonen n_{Ph} entspricht und sich die Standardabweichung σ aus der Wurzel daraus berechnet (Gl. 3.2). An diesem Verhältnis lässt sich aufzeigen, dass bei Lidarsensoren durch die Erhöhung der Anzahl der Pulse im Pulspaket sich das SNR um den Faktor $\sqrt{n_{\text{Ph}}}$ verbessern lässt. Hinsichtlich der Augensicherheit ist dies jedoch nicht sinnvoll, da durch eine Erhöhung der Pulsanzahl die Wahrscheinlichkeit eines retinalen Schadens größer ist bzw. die AEL geringer sind. Zudem gibt es den Zusammenhang mit der ausgesendeten Energie und der Reichweite (vgl. Abs. 2.6.1). Daher muss eine Abwägung zwischen der Anzahl der Pulse im Pulspaket bzw. dem SNR, der Reichweite und der Augensicherheit getroffen werden. [202] Diese Abwägung führt zu einer einstelligen Anzahl der Pulse im Pulspaket wie in Tab. 3.1 beschrieben, je nach Detektor und Systemdesign. Innerhalb des Pulspaketes werden demnach für das betrachtete System vier Pulse im Zeitintervall $\Delta t_{\text{Pulspak}}$ ausgesendet. Eine grobe Abschätzung führt zu der Annahme, dass das sich daraus eine Zeitspanne zwischen den Einzelpulsen im Pulspaket Δt_{Pulse} von etwa 3,5–6,9 µs je nach Anzahl der Pulse im Paket ergibt (Die Pulsdauer τ ist selbst vernachlässigbar, da sie um den Faktor 10^3 kleiner ist). Es lässt sich demnach festhalten, dass Lidarsysteme mit Linienscan nach dem aktuellen Stand der Technik etwa im einstelligen Mikrosekundenbereich pulsieren. Sowohl die PRF der Pulspakete des betrachteten Systems aus Tab. 3.1 $\text{PRF}_{\text{Paket}} \approx 36\text{kHz}$ und die PRF im Pulspaket $\text{PRF}_{\text{Pulse,Max}} \approx 144\text{kHz}$ liegen damit im mittleren zwei bis dreistelligen Kilohertzbereich.

Pulsdauern im Nanosekundenbereich Es gibt mehrere Gründe, warum Lidarsensoren im Automotivebereich im Nanosekundenpulsregime (Pulsdauer $\tau \approx 1\text{--}10\text{ ns}$ [202, 235–238]) emittieren:

- Erreichen der maximalen Reichweite und gleichzeitige Erfüllung der Emissionsgrenzwerte: Die Reflektivität vieler Objekte im Straßenverkehr, z. B. von Lambert-Beer Strahlern, ist durchaus gering. Die Augensicherheit spielt eine große Rolle und limitiert die ausgesendete Leistung. Mit kurzen Pulsen und höheren Spitzenleistungen kann die Detektion gewährleistet werden, da die mittlere Leistung gering ist und dadurch das Potential für eine retinale Schädigung ebenfalls gering ist.

- Keine Verzerrung der Szene / Bewegungsunschärfe: Es werden besonders kurze Pulse benötigt, da bei der Scanbewegung die Pulse innerhalb der Winkelstellung ohne Verzerrung gesendet und Empfangen werden sollen.
- Energieeffizienz: Ein Lidarsensor muss einen energieeffizienten Betrieb ermöglichen, da er bspw. im Fahrzeug mit anderen Komponenten oder Sensoren gleichzeitig betrieben wird. Daher muss die mittlere Leistung gering sein, d. h. möglichst kurze Pulse werden benötigt.
- Genauigkeit der Distanzmessung, Erreichen der axialen Auflösung: Eine axiale Auflösung von 10 cm bedeutet eine zu erfassende Zeitdifferenz von 0,7 ns, was sich aus der Umlaufdauer des Pulses bestimmen lässt. Das bedeutet, dass ein Lidarsensor in diesem Bereich Pulse detektieren muss und dazu die Pulsflanken erkennen muss. Daher sind übliche Spezifikationen der Lichtquellen für die Pulsanstiegszeit kleiner als eine Nanosekunde. [238] Somit werden für die Genauigkeit der Messung auch Pulse in diesem Pulsdauerbereich bis maximal in den zweistelligen Nanometerbereich benötigt.

Bei einer Pulsdauer $\tau = 8$ ns, abgeleitet von der Spezifikation des VCSEL Arrays für Lidarsensoren "M53-100" (Lumentum Holdings Inc., San Jose, CA, USA) [235–237] und 400 W optischer Leistung dieses Arrays [236] ergibt sich näherungsweise für das in Tab. 3.1 fiktive System eine Pulsenegie $E_{\text{Puls}} = 3,2 \mu\text{J}$ (Multiplikation aus der Spitzenleistung $P_{\text{Peak}} = 400 \text{ W}$ mit der Pulsdauer $\tau = 8 \text{ ns}$). Die Pulsenegie ist bei dieser Architektur von der Fläche des Arrays und dem optischen Design des Lidarsystems abhängig. Es sind bereits Arrays mit höheren Leistungsdichten im Bereich von 1 kW/mm^2 [241] bzw. $1,5 \text{ kW/mm}^2$ [237] genannt. Diese Arrays können je nach Design hinsichtlich der Fläche und damit der optischen Leistung skaliert werden. Lidarsysteme werden diesbezüglich in der Regel so ausgelegt, dass die maximal mögliche Pulsenegie nach Berechnung der AEL nach Laserklasse 1 (Abs. 2.7) ausgesendet wird. Es ist demnach festzuhalten, dass Lidarsysteme mit Linienscan Pulsenegien im ein bis niedrigen, zweistelligen Mikrojoulebereich aussenden.

Das Bestrahlungsszenario für einen lokalen Ort an der Retina stellt sich aufgrund der Scanbewegung als örtlich variiierende Intensität dar (Abb. 3.1(b)), da das retinale Bild in vielen Fällen mit der Bewegung des aufgespreizten Laserstrahls über die Retina wandert. Bei einem horizontalen Scan wird sich das retinale Bild daher in gepulster Form auf der Retina bewegen und sich die Einzelbestrahlungen je nach Überlappung aufsummieren. Die Größe des stationären, retinalen Abbilds auf der Retina variiert stark abhängig von dem

Abstand des Auges zur Lichtquelle bzw. des Sensors, des Akkomodationszustandes und natürlich der Architektur selbst. Für das Beispielsystem eines Lidarsensors mit Linienscan resultiert für den Einzelpulsfall eine elongierte Geometrie (Abb.3.1(b)). Die maximale Größe des retinalen Bilds kann an der langen Achse im Millimeterbereich sein. Diese Größe ergibt sich aus der optischen Abbildung auf die Retina. Die Geometrie und Abmessungen des retinalen Bilds können je nach Bestrahlungsszenario und Betriebsmodus des Sensors extrem unterschiedlich sein, was im Abs. 3.2 verdeutlicht wird. Eine minimale Spotgröße ist aufgrund des bisher nicht exakt abzuschätzenden Einflusses der intraokularen Streuung wissenschaftlich noch nicht ausreichend erforscht. Eine theoretische Berechnung über die Punktspreizfunktion (engl. Point Spread Function) (PSF) ergibt für die minimale Bildgröße auf der Retina $3,7 \mu\text{m}$. Dies ist allerdings nur im Idealfall ohne intraokulare Streuung möglich und messtechnisch sind in bestimmten Zuständen bspw. $7 \mu\text{m}$ durch Birngruber et al. [242] das Minimum. Daher ist ein einstelliger Mikrometerbereich nur im Idealfall möglich. Hinsichtlich der Bewertung von retinalen Schädigungen z. B. in Schädigungsexperimenten werden größere retinale Bilder herangezogen: [243] Dafür und in der Bewertung der Lasersicherheitsnorm ist die minimale Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle $\alpha_{\min} = 1,5 \text{ mrad}$ (Gl. A.5), was einer retinalen Größe von $25,5 \mu\text{m}$ entspricht. [244]

3.1.2 DATENBRILLE MIT RETINASCAN

Folgendes System einer Datenbrille mit Retinascans in Augmented Reality Anwendung (Abb. 2.10) wird betrachtet (fiktives System, Tab. 3.2). Diese Datenbrille scannt mit zwei MEMS-Spiegeln im Laserprojektionssystem die Retina zeilenweise in einer S-Bewegung ab und projiziert damit das retinale Bild.

Eine Abschätzung der Pulsdauer $\tau_{\text{Brille,ben}}$ oder Modulationsdauer der Halbleiterlaser kann anhand der Auflösung und Bildwiederholrate des Gesamtsystems für alle Wellenlängen gemacht werden. Aktuell auf dem Markt erhältliche Datenbrillen, wie die "Retissa Display II" Datenbrille (QD-Laser, Inc., Tokio, Japan), besitzen in etwa eine Auflösung von 1000 auf 600 Pixel ($6 \cdot 10^6$ Gesamtpixelzahl) [225, 247] oder z. B. 960 auf 480 Pixel [248]. Bei einer Bildwiederholrate von 60 Hz entspricht jeder geschriebene Bildpunkt bzw. jedes Pixel auf der Retina einer Zeitdauer von $t \approx 23,15 \text{ ns}$, wenn zu der Gesamtpixelzahl noch etwa 20 % Austastlücke (engl. Blanking) hinzuge-

Tabelle 3.2: Für diese Arbeit abgeleitetes, fiktives System einer Datenbrille in Augmented Reality Anwendung. Die Angaben sind typische Werte aus unterschiedlichen Literaturquellen oder in Anlehnung hergeleitet / berechnet (markiert mit *), entsprechen daher dem Stand der Technik und der Literatur.

Fiktive Datenbrille mit Retinascan in Augmented Reality Anwendung			
Scanprinzip	Zwei MEMS-Spiegel in Laserprojektionssystem		
Lichtquellen: Wellenlänge λ (nm)	R: 640 [232, 233]	G: 520 [232, 233]	B: 455 [232, 233]
Lichtquellen: Spitzenleistung (mW)	10 (5–100) [228, 245]		
Lichtquellen: Laserstrahlprofil		10 x 22 [232]	
Divergenz FWHM (Grad)			
Spitzenleistung am Auge P_{Peak} (mW)	$\approx 0,20^*$	$\approx 0,17^*$	$\approx 0,15^*$
Pulsenergie E_{Puls} am Auge (pJ)	$\approx 1,3^*$	$\approx 1,1^*$	$\approx 1,0^*$
Lasertreiber: Pixel-Taktfrequenz (MHz) / PRF _{Pulse} (Hz)	150 (75–150) [246]		
Erzielbare Pulsdauer $\tau_{\text{Brille,erz}}$ (Kehrwert der Pixel-Taktfrequenz) (ns)	6,66*(3,33–13,33)*		
Auflösung (Pixel)	1000 x 600 [225, 247, 248] ($6 \cdot 10^6$ Gesamtpixelzahl)		
Winkelauflösung an der Retina (Pixel pro Grad) / (Linienpaare pro Grad)	10–15 / 5–7,5 [226]		
FoV (Grad)	$\pm 20^\circ$ horizontal [234, 247], $\pm 12^\circ$ vertikal [234]		
Bildwiederholrate (Hz)	60 [247]		
Gewicht (g)	40 [247]		

zogen werden. Das ist in Näherung kleiner gleich der benötigten Pulsdauer $\tau_{\text{Brille,ben}} \lesssim t \approx 23,15$ ns, wenn die Umkehrpunkte und Zeilensprünge des Scanpatterns vernachlässigt werden. Bei Full-HD Systemen mit einer höheren Auflösung ergibt sich eine benötigte Pulsdauer $\tau_{\text{Brille,ben}} \lesssim t \approx 6,70$ ns. Zudem kann die erzielbare Pulsdauer $\tau_{\text{Brille,erz}}$ anhand der eingesetzten Lasertreiber und dem Pixel-Clock bzw. der Pixel-Taktfrequenz berechnet werden: Diese Pixel-Taktfrequenz liegt in einem Bereich von 75 – 150 MHz für eine Datenbrille (typisch: 150 MHz [246]) und der Kehrwert entspricht näherungsweise der erzielbaren Pulsdauer $\tau_{\text{Brille,erz}} \approx 13,33$ ns (75 MHz) bis $\tau_{\text{Brille,erz}} \approx 6,66$ ns (150 MHz). Veröffentlichte Datenblätter zeigen maximal erreichbare Pixel-Taktfrequenzen von etwa 300 MHz [231] ($\tau_{\text{Brille,max}} \approx 3,33$ ns). Das bedeutet, dass Datenbrillen mit Laserprojektionssystemen etwa im einstelligen oder niedrigen zweistelligen Nanosekundenpulsbereich operieren oder die Helligkeit innerhalb dieser Zeitdauer modulieren. Die PRF der Laserquellen entspricht der Pixel-Taktfrequenz und ist etwa 75–150 MHz.

Für das fiktive System einer Datenbrille lässt sich die Pulsenergie E_{Puls} aus der Multiplikation der Spitzenleistung am Auge P_{Peak} und der Pulsdauer $\tau_{\text{Brille,erz}}$

mit Werten im niedrigen Picojoulebereich abschätzen (Tab. 3.2). Die Spitzenleistung am Auge entspricht in etwa 2% der möglichen Spitzenleistung der Lichtquellen, da u.a. im Gesamtsystem diverse Glas-Luftübergänge, Filter und die endliche Beugungseffizienz des Volumenhologramms zu Verlusten führt. Zudem wird bspw. im blauen Kanal eine geringere Leistung aufgrund der Empfindlichkeit des menschlichen Auges ausgesendet. Die Berechnung stellt eine grobe Abschätzung dar. Es lässt sich allerdings festhalten, dass sich Datenbrillen in den beschriebenen Konfigurationen Pulse im Picojoulebereich aussenden. Das ist eine geringere Leistung, als beim betrachteten Lidarsensor.

Zur Abschätzung der Größe des retinalen Bilds im stationären Fall des Einzelpulses kann erstens über die Auflösung und das FoV und zweitens über Angaben zur Winkelauflösung erfolgen. Es wird dabei die Abmessung s_{Pix} (Abb. 3.2) berechnet, die eine Abschätzung des retinalen Bildes und der Größe eines auf der Retina abgebildeten Pixels der Datenbrille entspricht. Mit dem Winkel β , der den Winkelbereich der Abbildung eines Pixels beschreibt, ist

$$s_{\text{Pix}} = 2 \cdot \tan\left(\frac{\beta}{2}\right) \cdot 17 \text{ mm} \quad (3.3)$$

mit der Distanz von der Augenlinse zur Retina mit 17 mm. Erstens kann der Winkel β über das horizontale FoV mit $\pm 20^\circ$ und das vertikale FoV mit $\pm 12^\circ$ geteilt durch die Auflösung der Datenbrille bestimmt werden. Hierbei resultiert jeweils $\beta = 0,04^\circ$. Daraus ergibt sich die theoretische Abmessung $s_{\text{Pix}} \approx 11,9 \mu\text{m}$. Zweitens, und das entspricht mit größerer Wahrscheinlichkeit der Realität,

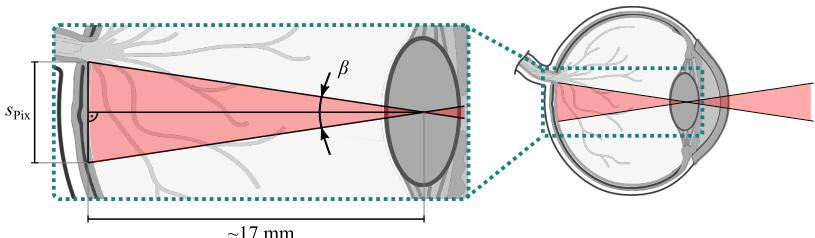


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der Winkelabhängigkeit im menschlichen Auge im stationär gepulsten Fall einer Datenbrille mit Retinascan. Der Winkel β zieht den Winkelbereich der Abbildung eines Pixels der Datenbrille auf. Die Abmessung s_{Pix} stellt eine Abschätzung der Abmessung des retinalen Bildes eines Pixels dar.

ergibt sich der Winkel β aus der erzielbaren Winkelauflösung. Für die erzielbare Winkelauflösung des Gesamtsystems auf der Retina wird in der Literatur der Wert 10–15 Pixel pro Grad angegeben, was 5–7,5 Linienpaaren pro Grad entspricht. [226] Das bedeutet, dass der Winkel $\beta = 1^\circ / 15$. Daher erzeugt ein Pixel des Laserprojektionssystems in etwa ein retinales Bild mit den Abmessungen $s_{\text{pix}} \approx 19,8 \mu\text{m}$. Zusammenfassend bedeutet das, dass stationäre, retinale Bilder bei Datenbrillen in etwa Abmessungen im niedrigen zweistelligen Mikrometerbereich aufgrund der Pixel basierten Abbildung erzeugen können.

3.2 MESSTECHNISCHE AUFNAHME RETINALER BILDER MIT KÜNSTLICHEM AUGENAUFBAU

Eine Möglichkeit retinale Bilder zu charakterisieren ist diese mit einem künstlichen Augenmodell aufzunehmen. Zur messtechnischen Aufnahme der Bestrahlungsstärkeverteilung eines scannenden, optischen Systems auf der Retina, dem sogenannten retinalen Bild, wird ein künstlicher Augenaufbau (Abb. 3.3 und Abb. 3.4) eingesetzt. Im künstlichen Augenaufbau wird wie im menschlichen Auge, die Laserstrahlung mit einer Linse auf eine Bildebene abgebildet.

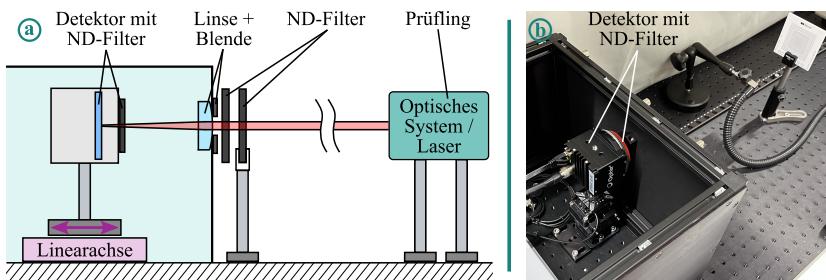


Abbildung 3.3: Seitliche Darstellung des künstlichen Augenaufbaus zur Aufnahme von retinalen Bildern (a). Detaildarstellung des Detektors, der auf einer Linearachse in einem Gehäuse eingebaut ist, bei der Kalibrierung mit Target von schräg oben (b).

Zur Nachbildung der Brechkraft wird die plankonvexe Linse "SLSQ-30-35P" (OptoSigma Corporation, Costa Mesa, CA, USA) eingesetzt. Die Brennweite der Linse wurde bei grüner Wellenlänge zu 34,86 mm bestimmt (Peak: 520 nm; Anhang A.5 Besselverfahren; Herstellerangabe: 34,91 mm bei 514,5 nm). Di-

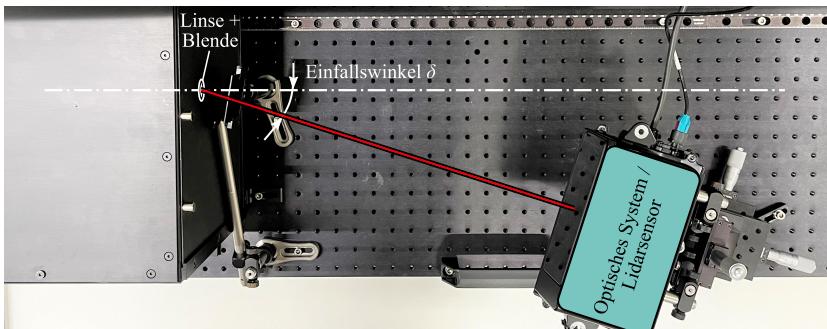


Abbildung 3.4: Aufnahme von retinalen Bildern eines optischen Systems (Lidarsensor) mit dem künstlichen Augenaufbau unter dem Einfallwinkel δ .

rekt auf die Wölbung der plankonvex Linse ist die 7 mm Blende montiert (Durchmesser nach der Lasersicherheitsnorm [11]). Als Detektor wird die CMOS-Kamera "SP504S" (Ophir Spiricon Europe GmbH, Darmstadt, Deutschland) mit einem Filter (optische Dichte: 1) eingesetzt. Da die Bestrahlungsstärke je nach Akkommodation variiert und den Dynamikumfang des Detektors übersteigen kann, sind zwei Filterhalter für weitere Neutraldichtefilter im Aufbau enthalten. In die Filterhalter werden für diese Arbeit je nach Bestrahlungsstärke passende Filter eingesteckt, da für diesen Teil nur die relative Bestrahlungsstärke und speziell die Geometrie des retinalen Bilds von Bedeutung ist. Zudem ist der Aufbau in der Lage, Leistungsmessungen durchzuführen und die Transmission der Linse softwareseitig zu berücksichtigen. Die Akkommodationsfähigkeit des Auges wird durch den Lineartisch "U-523.25" (Physik Instrumente (PI) SE & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland) mit softwareseitiger Ansteuerung umgesetzt und damit der Detektor im Augenaufbau verschoben. Die Auswertung erfolgt über die Software "BeamGage Professional 6.18" des Kameraherstellers in Kombination mit der Software "TiKaS (b23)" (Seibersdorf Labor GmbH, Seibersdorf, Österreich). Alle relevanten Parameter, einschließlich der Software und Akkommodation des Aufbaus, sind im Aufbau oder teils in separaten Aufbauten mit geeichten Messmitteln oder charakterisierten Strahlquellen validiert worden (Anhang A.5). Dadurch wird die Messung der Bestrahlungsstärkeverteilung auf dem Detektor validiert.

Im Augenaufbau und im menschlichen Auge stimmen die Winkelverhältnisse bzw. die Winkeldehnung der scheinbaren Quelle α überein (Abb. 3.5;

$\alpha_1 = \alpha_2$). Hingegen sind die Bildgrößen B_1 und B_2 nicht identisch, da aufgrund der besseren Detektierbarkeit mit einer Kamera die Bildgröße B_1 im Augenaufbau vergrößert ist. So kann eine bessere Pixelauflösung der Bilddateien erzielt werden und das gesamte, retinale Bild erstreckt sich je nach optischem System über einen Großteil der Detektorfläche. Die äquivalente Bildgröße auf der Retina im Auge B_2 ist damit kleiner als die gemessene Bildgröße B_1 im Messaufbau. Dementsprechend ist die Brennweite der verwendeten Linse größer und die Abmessungen des im menschlichen Auge äquivalenten, retinalen Bilds müssen mit trigonometrischen Funktionen berechnet werden (Beschreibung im Anhang A.5). In der Lasersicherheit wird daher in vielen Fällen rein die Winkelausdehnung α zur Beschreibung der retinalen Bildgröße verwendet.

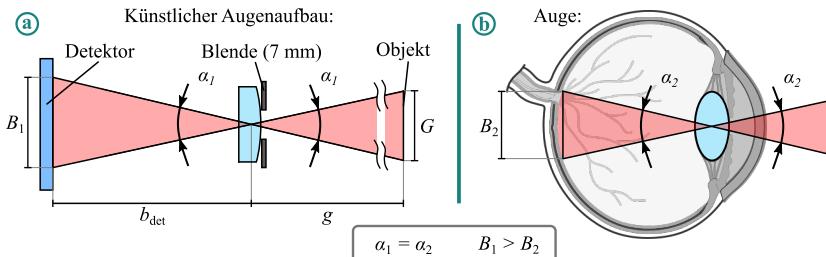


Abbildung 3.5: Schematische Darstellung der Komponenten und Verhältnisse im künstlichen Augenaufbau (a). Dargestellt ist ein definiertes Bestrahlungsszenario im künstlichen Augenaufbau (a) und im äquivalenten Bestrahlungsfall im menschlichen Auge (b). Die Winkelverhältnisse bzw. Winkelausdehnungen der scheinbaren Quelle $\alpha_1 = \alpha_2$ sind identisch, wohingegen die Abmessungen der Längenverhältnisse und damit die Abmessungen des retinalen Bilds im künstlichen Augenaufbau nicht den Abmessungen im menschlichen Auge entsprechen.

3.2.1 LIDARSENSOR MIT LINIENSCAN-ARCHITEKTUR

Für die Aufnahmen wird ein Entwicklungsmuster eines Lidarsensors mit Linienscan Architektur der Firma Robert Bosch GmbH (Gerlingen, Deutschland) eingesetzt. Die aufgenommenen Bilddateien der retinalen Bilder des Lidarsensors sind für Einzelpulse (stationäres Szenario mit einem Puls) in Abb. 3.6, Abb. 3.7 und Abb. 3.8 sowie für Mehrfachpulse (realitätsnaher Betriebsmodus bzw. dem horizontalen Linienscan) in Abb. A.4 visualisiert. Eine Variation der Parameter, Einfallswinkel δ , Distanz des Sensors zum Auge bzw.

künstlichen Augenaufbau, sowie die Akkomodationsdistanz des Auges bzw. des künstlichen Augenaufbaus werden im Folgenden betrachtet.

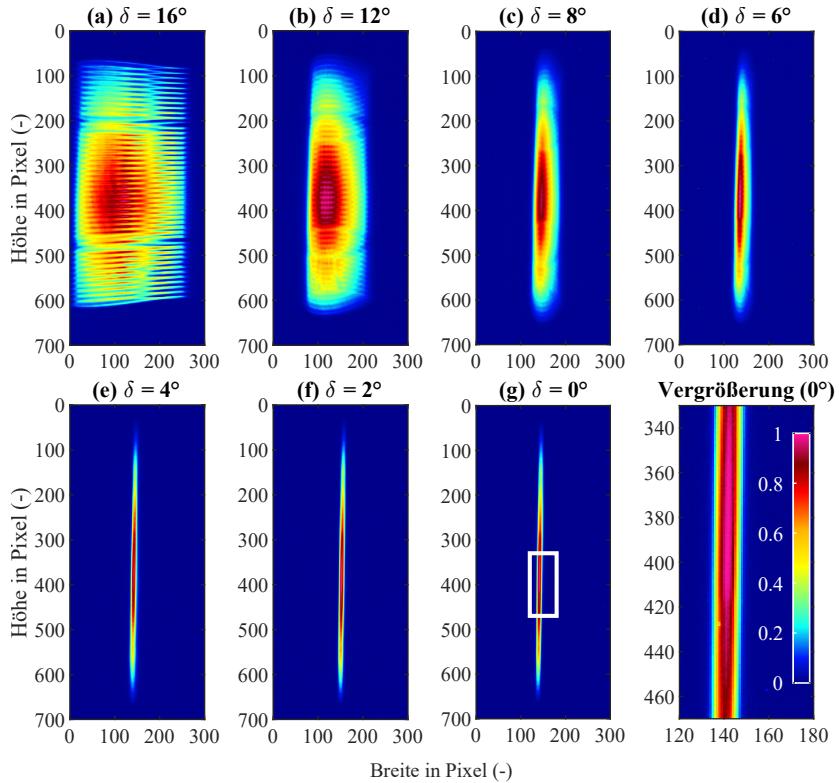


Abbildung 3.6: Aufnahme retinaler Bilder eines Lidarsensors mit Linienscan Architektur im Einzelpulsbetrieb unter unterschiedlichen Einfallswinkeln δ (Distanz zum Sensor = 400 mm, Akkomodationsdistanz $\rightarrow \infty$). Dargestellt ist die relative Intensität.

Ein stationäres, retinales Bild eines Lidarsensors mit Linienscan Architektur weist eine, in der vertikalen Richtung, starke Elongation auf (Abb. 3.6 (g)). In dem vergrößerten Bild der Abb. 3.6 ist die gemessene, relative Intensität, die für die Darstellung aller retinaler Bilder in dieser Arbeit verwendet wird, auf der kurzen Achse verdeutlicht. Nimmt der Einfallswinkel δ , wie in dem Messaufbau in Abb. 3.4 dargestellt, zu, verändert sich die Intensitätsverteilung

der Aufnahme und damit die Betrahlungsstärkeverteilung im Auge. Je größer der Einfallswinkel δ ist, desto mehr Aberrationen werden durch den schrägen Einfall dem Gesamtsystem hinzugefügt und die Fläche, die bestrahlt wird, vergrößert sich. Die Bestrahlungsstärke in einem bestrahlten Element der Retina nimmt mit zunehmendem Einfallswinkel δ ab. Zudem werden Strukturen der einzelnen Lichtquellen je nach Einfallswinkel unterschiedlich scharf abgebildet und die Homogenität der Intensitätsverteilung nimmt mit zunehmendem Einfallswinkel ab (Abb. 3.6 (a)). Die Messreihe zeigt den Fall einer Verkipfung in einer Achse, d. h. Aberrationen einer Verkipzung entlang der zweiten Achse könnten hinzukommen.

Je kleiner die Distanz des Sensors zum Augenaufbau ist, desto stärker ist das Bild in der langen Achse elongiert (Abb. 3.7). Zur verbesserten Darstellung ist die in x -Richtung schmale Linie in der Abb. 3.7 (b)-(e) dreifach in der x -Achse vergrößert bzw. skaliert dargestellt. Die Abmessungen des retinalen Bilds in y -Richtung nehmen in diesem Beispiel umgerechnet von 5,19 mm auf 0,60 mm für das menschliche Auge ab (Tab. 3.3). Die Abnahme der Elongation an der langen Achse entsteht hierbei aufgrund der Abbildungsverhältnisse, speziell im Bezug auf die unterschiedliche Blendenlage der 7 mm Pupille des Auges bzw. Augenaufbaus in Verbindung mit der Gegenstandsweite g .

Tabelle 3.3: Überblick über die Abmessungen bzw. scheinbare Winkelausdehnung für die in der Abb. 3.7 dargestellten retinalen Bildern mit varierender Distanz zum künstlichen Augenaufbau (KA). (Einfachpulsbetrieb, Einfallwinkel = 0° , Akkomodationsdistanz = 3097 mm → ∞ entspricht der Gegenstandsweite g , Brennweite f der Linse ≈ 35,7 mm bei 905 nm, Brennweite f_{auge} ≈ 16,91 mm, resultierende Bildweite b_{det} ≈ 36,12 mm) Bezeichnungen siehe Abb. 3.5.

Retinales Bild nach Abb. 3.7	Anzahl der Pixel	Bildgröße B_1 des KA (μm)	Winkelausdehnung $\alpha_{1,i} = \alpha_{2,i}$ (mrad)	Bildgröße B_2 im Auge (μm)
(a)+(b), x-Achse	31	139,5	3,86	65,7
(a)+(b), y-Achse	2449	11022,9	302,87	5189,4
(c), x-Achse	31	139,5	3,86	65,7
(c), y-Achse	1110	4996,1	138,11	2352,1
(d), x-Achse	33	148,5	4,11	69,9
(d), y-Achse	626	2817,6	77,98	1326,5
(e), x-Achse	33	148,5	4,11	69,9
(e), y-Achse	282	1269,3	35,14	597,6

Bei dieser Beispielarchitektur des Lidarsensors mit Linienscan ist die Abmessung in x -Richtung bei allen untersuchten Abständen sehr gering (max. $B_{2,x} = 69,9 \mu\text{m}$), da eine geringe, horizontale Divergenz des Laserstrahls vorliegt.

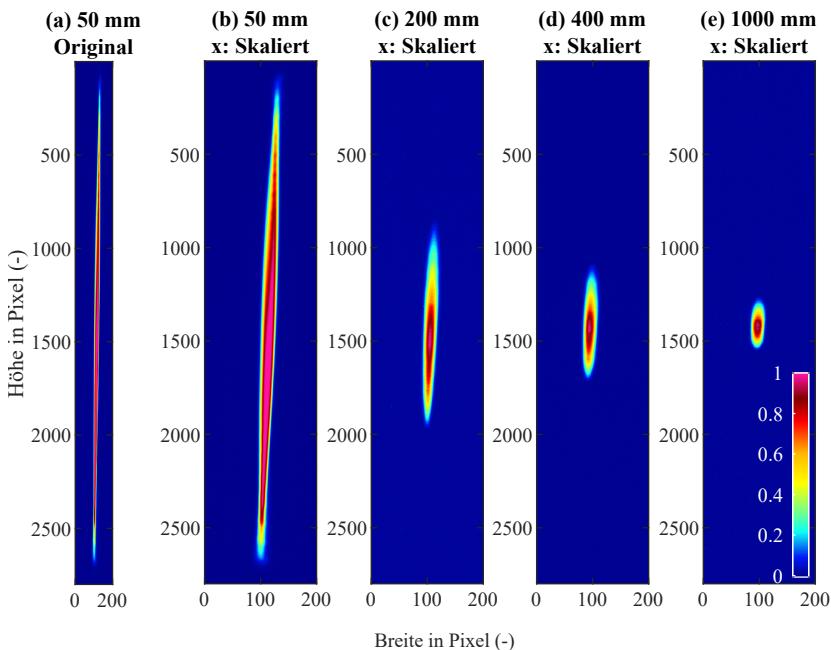


Abbildung 3.7: Abhängigkeit retinaler Bilder eines Liniensensors mit Linienscan Architektur von der Distanz zum Auge bzw. Augenmodell (Einfachpulsbetrieb, Einfallswinkel = 0° , Akkomodationsdistanz = ∞). Zur besseren Darstellung sind die Abb. (b)-(e) dreifach in x-Richtung skaliert bzw. verzerrt. Ein Original ist in (a) dargestellt. Illustriert ist die relative Intensität.

Die Unterschiede des retinalen Bilds in Abhängigkeit von der Akkomodationsdistanz des Auges sind in Abb. 3.8 für vier Zustände dargestellt. Hier zeigt sich, dass die Akkommodation bzw. die Fokussierung des Auges wesentlich zur Erhöhung der Bestrahlungsstärke und damit Verkleinerung der Abmessungen des retinalen Bilds auf der Retina beiträgt. Maximal scharfgestellt ist dabei die Abb. 3.8 (a), was einer rechnerischen Akkomodationsdistanz von 3097 mm entspricht. Dies entspricht allerdings aufgrund des extrem kurzen Verfahrweges der Linearachse beinahe einer Akkommodation auf unendlich. Bei zunehmender Nahakkommodation, d. h. der Ringmuskel entspannt sich und die Augenlinse wölbt sich stärker (Abs. 2.2), wird das Abbild unschärfer und die Abmessungen nehmen stark zu, in diesem Beispiel vor allem entlang der x-Achse. In der Abb. 3.8 (b) ist dabei konkret der Fall dargestellt, bei dem das retinale Bild

in horizontaler Richtung mit zwei Strukturen durchzogen ist, die eine geringere, relative Intensität aufweisen. Dabei handelt es sich um die Abbildung von Elementen auf dem Schutzglas des Sensors bzw. im Strahlengang. Das bedeutet, dass bestimmte Akkomodationszustände für das retinale Bild zu einer unterschiedlich scharfen Abbildung bestimmter Elemente im Strahlengang führen.

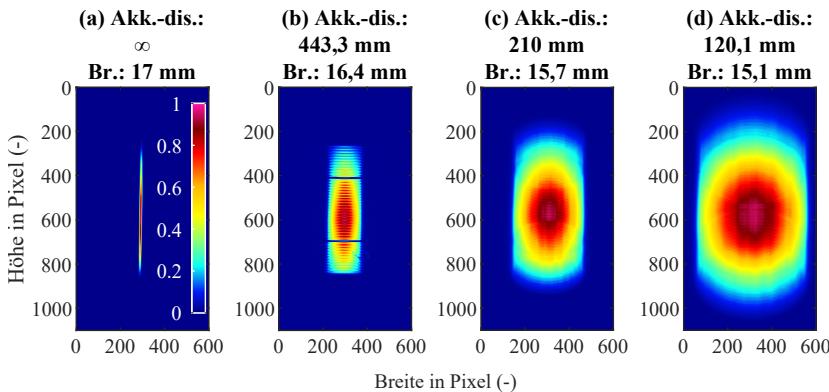


Abbildung 3.8: Einfluss der Akkommodation auf die Form und Intensitätsverteilung eines retinalen Bilds (Einfachpulsbetrieb, Distanz = 400 mm, Einfallswinkel = 0°). Dargestellt ist die relative Intensität. Abkürzungen: Akk.-dis.: Akkommodationsdistanz des Auges, Br.: äquivalente Brennweite der Linse eines Luft-Linse Augenmodells.

Wie bereits genannt, fokussiert sich diese Arbeit auf stationäre Einzelpulsszenarien dieser Systeme. Zur Veranschaulichung ist im Anhang ein retinales Bild des realitätsnahen Betriebsmodus bzw. dem horizontalen Linienscan enthalten (Anhang A.6, Abb. A.4), was einem vollen Pupillenüberstrich entspricht.

3.2.2 DATENBRILLE MIT RETINASCAN

Da das optische System der Datenbrille mit Retinascans mit einer Umlenkung am Combiner des Brillenglases (Abb. 2.10) sehr nah an dem Detektor bzw. der Linse des künstlichen Augenaufbaus platziert werden müsste, ist eine Betrachtung aufgrund der Abmessungen des Detektors nicht möglich. In diesem Fall kommt es zu einer Kollision des Detektors des Augenaufbaus mit dem Brillenbügel. Eine Lösung dafür ist die Abbildung des retinalen Bildes mit einem

4-f Aufbau auf die Gegenstandsebene des künstlichen Auges, was allerdings zusätzliche Aberrationen einbringt. Daher fiel die Wahl in dieser Arbeit darauf, die möglichen Charakteristiken der retinalen Bilder mit einem System zu untersuchen, das auf die Strahlablenkung durch den Combiner verzichtet und dabei trotzdem die wesentliche Charakteristik des Laserprojektionssystems mit MEMS-Spiegeln beinhaltet (Abb. 3.9). D. h. die Datenbrille wird auf einen MEMS-Beamer reduziert, der aus einem Laserprojektionssystem besteht. Während bei den Aufnahmen des Lidarsensors mit Linienscan die Bilder in der Horizontalen senkrecht auf den Augenaufbau fallen, fällt das Strahlenbündel beim MEMS-Beamer in Bezug auf die Horizontale in einem Winkel in das Auge ein (Abb 3.9). Für die Messung wird ein MEMS-Beamer (Entwicklungs-muster der Firma Bosch Sensortec GmbH (Kusterdingen, Deutschland)) mit der Auflösung von 854 x 480 Pixeln in einem Abstand von 280 mm vermessen.

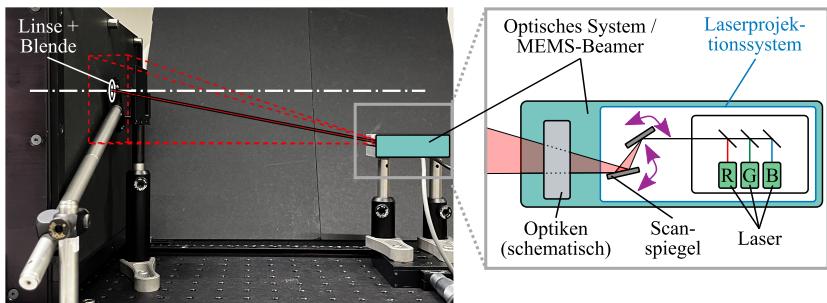


Abbildung 3.9: Seitliche Darstellung der Aufnahme von retinalen Bildern eines scannenden, optischen Systems mit MEMS-Architektur (MEMS-Beamer) mit dem künstlichen Augenaufbau. Der Aufbau des MEMS-Beamers entspricht dem einer Datenbrille ohne Combiner. Der Scanbereich des MEMS-Beamers ist in rot gestrichelten Linien eingezeichnet.

Die Abb. 3.10 zeigt retinale Bilder, die das Abbild eines beleuchteten Pixels des MEMS-Beamers in der Mitte der Bildebene des Beamers (Abb. 3.9 rot ge-strichelte) sind. Hier resultiert analog zu der Betrachtung des Lidarsensors eine Zunahme der bestrahlten Fläche je näher das Auge akkommodiert, was eine Vergrößerung der Bildabmessungen in beiden Achsen bedeutet. Die Abmes-sungen des ersten, retinalen Bilds in Abb. 3.10 (a) sind in Tab. 3.4 berechnet. Für die x -Achse ergibt sich eine Abmessung von $B_{2,x} = 41,7 \mu\text{m}$ in einem äquivalenten, menschlichen Auge, was in etwa einer Winkelauströmung von $\alpha_{2,x} = 2,45 \text{ mrad}$ entspricht. Die Abschätzung der minimalen Größe eines reti-

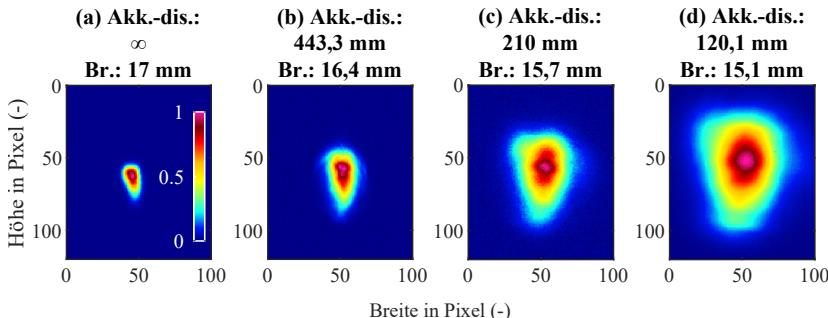


Abbildung 3.10: Relative Intensitätsverteilung retinaler Bilder des MEMS-Beamers aufgenommen mit dem künstlichen Augenaufbau bei unterschiedlichen Akkomodationszuständen. Das retinale Bild entspricht der Beleuchtung eines Pixels auf der Bildebene. Abkürzungen: Akk.-dis.: Akkomodationsdistanz des Auges, Br.: äquivalente Brennweite der Linse eines Luft-Linse Augenmodells.

nalen Bilds anhand der erzielbaren Auflösung aus der Literatur hat in Abs. 3.1.2 einen minimalen Wert von $s_{\text{pix}} \approx 19,8 \mu\text{m}$ ergeben. Das zeigt, dass die Aufnahme des MEMS-Beamers in Abb. 3.10 (a) in der vermessenen Konfiguration mit einem Faktor von 2 dem Wert von s_{pix} sehr nahe kommt. Die minimale Größe hängt vom Abstand und der Auflösung des MEMS-Beamers ab, die mit 854 x 480 Pixel eher gering ist, und bspw. unterhalb der Auflösung des fiktiven Datenbrillensystems liegt (Tab. 3.2). Zusätzlich zur geringen Auflösung lässt sich daher der Faktor 2 noch durch schrägen Einfall in den Augenaufbau erklären.

Tabelle 3.4: Überblick über die Abmessungen bzw. scheinbare Winkelausdehnung für das in der Abb. 3.10 (a) dargestellte, retinale Bild. (Abbild eines Pixels, Akkomodationsdistanz = $\rightarrow \infty$ entspricht der Gegenstandsweite g , Brennweite f der Linse $\approx 34,9 \text{ mm}$ bei 514 nm , Brennweite $f_{\text{auge}} \approx 17 \text{ mm}$, resultierende Bildweite $b_{\text{det}} \approx 34,90 \text{ mm}$) Bezeichnungen siehe Abb. 3.5.

Retinales Bild nach Abb. 3.10	Anzahl der Pixel	Bildgröße B_1 des KA (μm)	Winkelausdehnung $\alpha_{1,i} = \alpha_{2,i}$ (mrad)	Bildgröße B_2 im Auge (μm)
(a), x-Achse	19	85,5	2,45	41,7
(a), y-Achse	31	139,5	4,00	68

Zusammenfassend aus den messtechnischen Untersuchungen retinaler Bilder ist festzustellen, dass die Abmessungen sowie Charakteristiken der Bestrahlungsstärkeverteilungen von der Gesamtkombination bestehend aus der Divergenz und Architektur des optischen Systems und der Abbildung am Auge bzw.

des künstlichen Augenaufbaus abhängen. Die Unterschiedlichkeit aufgrund der Distanz zum scannenden, optischen System, des Akkomodationszustandes des Auges und dem Einfallswinkel ist schon bei einzelnen Systemen enorm groß und potenziert sich mit der Vielzahl der Architekturen und Laserprodukte. D. h. in der Realität können stark unterschiedlich retinale Geometrien entstehen. Dominierend werden allerdings verzerrte, runde Spots oder Linien, die die Abbildungsfehler Koma, sphärische Aberration oder am Rand des Augenhintergrundes bestimmte Verzeichnungen aufweisen. Verzeichnungen können sich demnach möglicherweise in einer Art Durchbiegung darstellen, weshalb dies im wesentlichen im Hauptteil dieser Arbeit aufgegriffen wird. Immer wiederkehrend sind Komaschweifausbildungen oder elliptische Formen aufgrund des schrägen Einfalls auf der Bildebene. Des Weiteren können sich die beschriebenen Geometrien mit Abbildungen von Elementen im Strahlengang, wie z. B. Leitung- oder Heizdrähte oder Verschmutzungen auf den End- oder Schützgläsern der optischen Systeme überlagern. Im Zusammenhang mit der Scanbewegung bzw. einem Pupillenüberstrich wird die Komplexität weitaus größer, weshalb zunächst Möglichkeiten und Methoden im stationären Einzelpulszustand zur Bestimmung der retinalen SSW in dieser Arbeit betrachtet werden.

3.3 SIMULATIVE GENERIERUNG RETINALER BILDER MIT STRAHLBERECHNUNGSPROGRAMM

Weitere Möglichkeiten zur Charakterisierung von retinalen Bildern ist die Generierung bzw. Simulation der retinalen Bilder mit Strahlberechnungsprogrammen und über Matrizenrechnung, die in Abb. 3.11 in Form von drei Abfolgen zur Übersicht dargestellt sind. Bei den ersten beiden Methoden wird im nicht-sequentiellen Modus eines Strahlberechnungsprogramms oder -software (“ZEMAX”; Herstellers ANSYS, Inc. (Canonsburg, PA, USA)) die Strahlquelle, die Kombination der Strahlquellen oder das Gesamtsystem modelliert. Aus dem Modell kann ein sogenanntes Raycluster extrahiert werden, das die Strahlen in einem gewissen Abstand zur Quelle in einer Ebene beschreibt und eine umfangreiche Tabelle aus Strahlen mit Orts- und Winkelangabe ist. Dieses Vorgehen wird deshalb gemacht, da die Berechnung durch alle Optiken und an den Grenzflächen im System rechenaufwändig sein kann und die weitere Analyse nur mit dem Raycluster dadurch optimiert stattfinden kann. Für

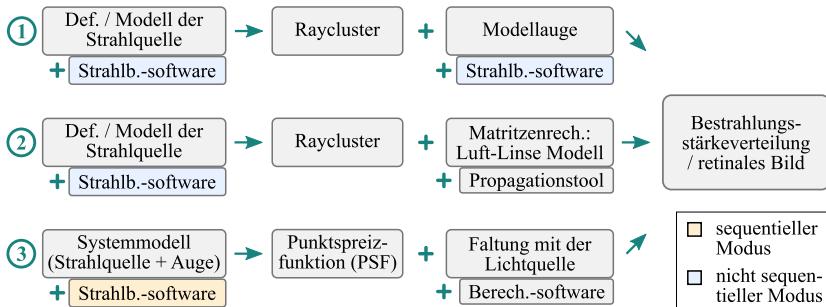


Abbildung 3.11: Verlaufsdarstellung von drei simulativen Methoden zur Bestimmung der retinalen Bestrahlungsstärkeverteilung. Abkürzungen: Def.: Definition; Strahlb.-software: Strahlberechnungssoftware bzw. -programm); Berech.-software: Matrizenrechnungssoftware

die weitere Analyse werden in der ersten Methode die Strahlen mithilfe des Strahlberechnungsprogramms auf einen Detektor bzw. die Retina eines Modellauges abgebildet bzw. aufsummiert. Die erzeugte Matrix entspricht dann der Bestrahlungsstärkeverteilung auf der Retina bzw. dem retinalen Bild. Die zweite Methode nutzt hingegen ein vereinfachtes Luft-Linse Augenmodell und propagiert alle Strahlen des Rayclusters durch dieses Augenmodell mithilfe von Matrizenrechnung hindurch auf die Bildebene.

Bei der dritten Methode wird von einem sequentiellen Systemmodell im Strahlberechnungsprogramm ausgegangen, das zusätzlich zum System mit den Strahlquellen bereits ein Augenmodell und die Abbildung auf die Retina beinhaltet. Hier ist die Performance wesentlich größer, da eine geringere Anzahl an Strahlen berechnet werden muss. Man erhält die Bestrahlungsstärke auf der Retina allerdings nicht direkt, sondern es kann nur die PSF direkt extrahiert werden. In einem zweiten Schritt wird dann durch eine Faltung der PSF mit der Lichtquelle, bspw. eine Matrix der Laserfacette der Strahlquelle, die Bestrahlungsstärke bestimmt. Dadurch werden alle im System enthaltenen optischen Aberrationen berücksichtigt, was auch die der Abbildung im Modellauge beinhaltet. Dies stellt eine geeignete Methode dar, sollte für das Laserprodukt kein nicht-sequentielles Modell zur Verfügung stehen.

3.3.1 LIDARSENSOR MIT LINIENSCAN-ARCHITEKTUR

Exemplarisch für die erste Methode (Abb. 3.11) wird für das selbe Lidarsensor-Entwicklungsmuster der messtechnischen Untersuchung die retinale Bestrahlungsstärkeverteilung simulativ bestimmt. Dazu werden pro Lichtquelle bzw. Laserdiode eine Millionen Strahlen für das extrahierte Raycluster berechnet und das Raycluster danach in ein System mit einem Augenmodell überführt. Das verwendete Augenmodell ist im Anhang charakterisiert und enthält alle Elemente des menschlichen Auges sowie einen sphärischen Detektor als Retina (Abb. A.5; Tab. A.2). Für die erste Methode resultiert im Abstand von etwa 140 mm vom Schutzglas und bei zentralem Einfall das in Abb. 3.12 dargestellte retinale Bild. Hierbei zeigt sich, dass die Form und Verteilung, wie bei den messtechnischen Aufnahmen eines stationären Einzelpulses ein elongiertes Profil ist. In der Mitte sind jedoch kreisrunde Artefakte sichtbar, die aufgrund der sphärischen Detektorfläche durch das Strahlberechnungsprogramm “ZEMAX” (Version: 2024.R1) fälschlicherweise erzeugt werden. D. h. für die korrekte Abbildung auf einer sphärischen Retina gibt es zum aktuellen Stand mit der verwendeten Software noch softwareseitig offene Punkte, die diese Methode einschränken.

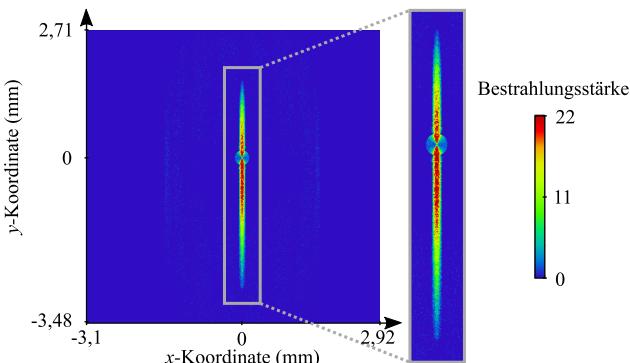


Abbildung 3.12: Mit der ersten Methode generierte, retinale Bestrahlungsstärkeverteilung eines Lidarsensors mit Linienscan als direkter Export aus dem Strahlberechnungsprogramm.

Für das selbe Lidarsensor-Entwicklungsmuster wird ebenfalls nach der zweiten Methode, wie in Abb. 3.11 dargestellt vorgegangen. Es wird ein Einzelpulszenario mit einer Distanz von 100 mm von der Rotationsachse zum Auge und

einem zentralen Einfall betrachtet. Dieser Abstand entspricht in etwa 70 mm vom Schutzglas. Das Beispiel in Abb. 3.13 enthält dabei unterschiedliche Akkomodationszustände.

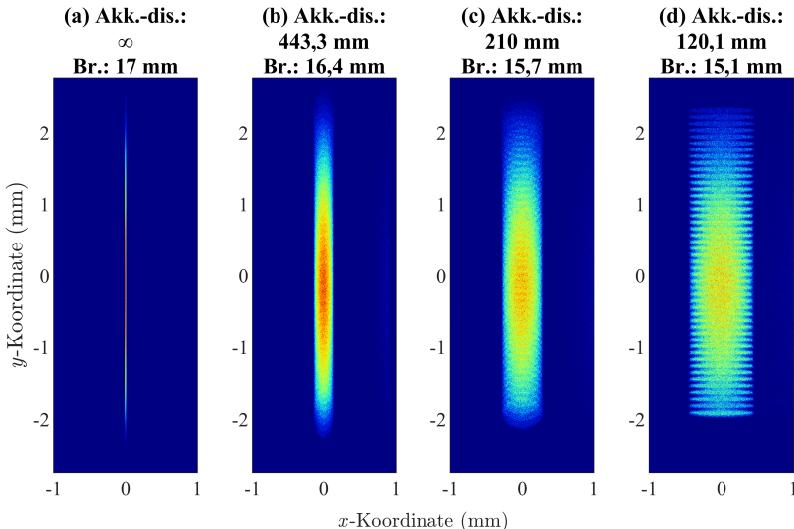


Abbildung 3.13: Mit der zweiten Methode simulierte Bilder bzw. Intensitätsverteilungen eines Lidarsensors mit Linienscanarchitektur für unterschiedliche Akkomodationszustände. Abkürzungen: Akk.-dis.: Akkomodationsdistanz des Auges, Br.: äquivalente Brennweite der Linse eines Luft-Linse Augenmodells.

Aufgrund der Verwendung eines Luft-Linse Augenmodells, was nur einer einfachen Linse und der Propagation an Luft auf eine ebene Bildfläche entspricht, ist es mit dieser Methode nicht möglich, die Aberrationen eines Augenmodells mit einzurechnen. Dennoch zeigt sich, dass mit dieser Methode diverse Parameter, wie z. B. die Entfernung oder der Pupillendurchmesser, wesentlich schneller und automatisch variiert und analysiert werden können. Im Vergleich dazu sind die erste Methode und die messtechnische Bildaufnahme im initialen Setup, wie z. B. dem Aufbauen oder Einstellen eines Bestrahlungsszenarios zeitaufwändiger. Die Voraussetzung ist dabei das Vorhandenseins solch eines Propagationstools.

3.3.2 DATENBRILLE MIT RETINASCAN

Von den drei Methoden aus Abb. 3.11, wird bei der Datenbrille mit Retinascan ein sequentielles Modell im Strahlberechnungsprogramm verwendet und die dritte Methode angewandt. Das sequentielle Modell beschreibt in Gänze den in Abb. 2.10 (a) dargestellten Aufbau einer Datenbrille in Augmented Reality Anwendung mit einem Volumenhologramm zur Strahlformung. Es sind drei Kantenemitter, von denen die grüne Wellenlänge im Folgenden aktiv ist, in dem Laserprojektionssystem, sowie diverse Optiken zu Strahlformung und die MEMS Spiegel enthalten (Abb. 3.14). Dieses System ist auf die Spotgröße

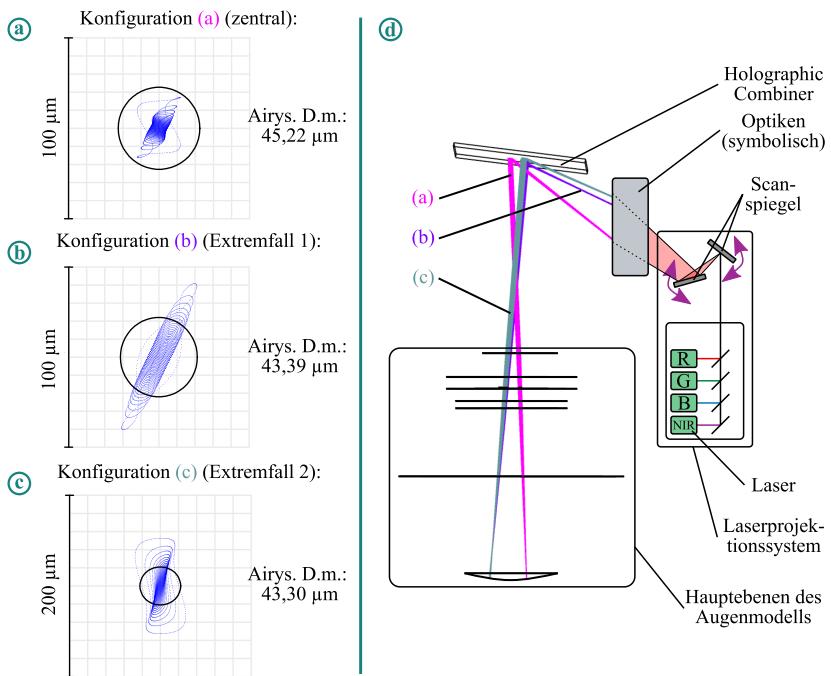


Abbildung 3.14: Schematisch dargestelltes Gesamtmodell zur Charakterisierung von retinalen Bestrahlungsszenarien einer Datenbrille mit Retinascan und eines inkludierten Augenmodells (d). Die drei dargestellten Strahlenbündel entsprechen den drei dargestellten Konfigurationen, von denen jeweils ein Spotdiagramm auf der Retina (a)-(c) dargestellt ist. Abkürzungen: Airysch. D.m.: Durchmesser der Airyscheibe.

für diverse Konfigurationen, die die möglichen Bestrahlungsszenarien mit den jeweiligen Spiegelstellungen und Pupillenpositionen entsprechen, optimiert. Dazu ist das im Anhang beschriebene Augenmodell (Abb. A.5; Tab. A.2) enthalten bzw. es wird auf die Retina des Augenmodells abgebildet.

Die Konfigurationen bedeuten unterschiedliche Bestrahlungsszenarien an der Retina, da z. B. der Einfallswinkel auf bestimmte Optiken variieren kann oder bspw. durch die Strahlformung im Gesamtsystem unterschiedlich gut optimierte, retinale Spotdurchmesser erzielt werden. Es sind daher die Extremfälle (b) und (c) und der Vergleichsfall bei zentralem Einfall mit möglichst geringem Winkel (a) dargestellt. In der Abb. 3.15 sind für die drei genannten Konfigurationen die resultierenden, retinalen Bilder dargestellt. Diese sind in diesem Fall aus einer Faltung aus der Bestrahlungsstärkeverteilung der Quelle und der normierten PSF der jeweiligen Konfiguration berechnet. Hierbei ist das gefaltete Bild die relative bzw. normierte Bestrahlungsstärkeverteilung. Als Quelle wird dafür eine elongierte Gaußverteilung einer Laserfacette eines Kantenemitter verwendet (Abmessungen: $1 \mu\text{m} \times 4 \mu\text{m}$), was sich bspw. an Abmessungen aus der Literatur [249] anlehnt.

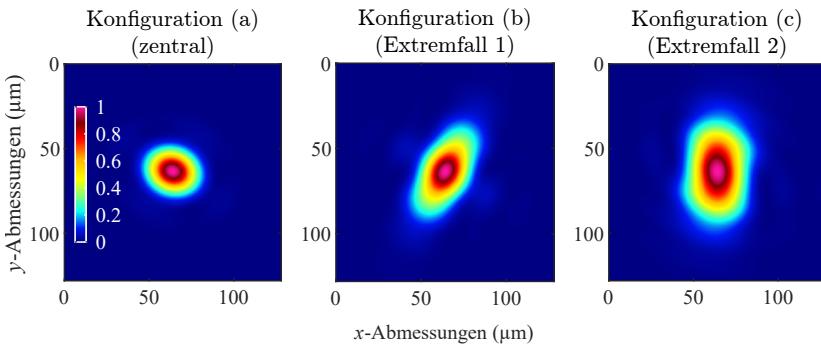


Abbildung 3.15: Über eine Faltung aus der Bestrahlungsstärkeverteilung der Quelle und der PSF berechneten retinale Bilder eines Datenbrillensystems (Konfigurationen aus Abb. 3.14). Parameter: Wellenlänge: 520 nm; Abmessungen der Quelle: Elongierter Gauß: $1 \mu\text{m} \times 4 \mu\text{m}$.

Es resultieren aus diesem Datenbrillensystem unterschiedlich stark elongierte, punktsymmetrische retinale Bilder, deren Abmessungen in zentraler und der Mehrzahl der Konfigurationen, die hier nicht gezeigt sind, im kleinen zweistelligen Mikrometerbereich sind. Die Bildabmessungen sind in der selben

Größenordnung, wie die anhand der erzielbaren Auflösung berechneten realitätsnahen Werte aus Abs. 3.1.2. Das verdeutlicht den Fakt, dass dieses System stark auf die Spotgröße optimiert ist. In den Extremfällen Abb. 3.15 (b) und (c) sind die retinalen Bilder demgegenüber bis in den mittleren, zweistelligen Mikrometerbereich groß. In diesen Fällen weisen die retinalen Bilder stärkere Elongationen in die jeweiligen, schräg gedrehten Achsen auf. Da sich in dem sequentiellen Modell das Augenmodell im Strahlberechnungsprogramm bei einer Konfiguration mitbewegt, wird somit nur ein zentraler Einfall in das Auge simuliert. Dies entspricht dem realitätsnahen Betriebszustand, da die Laserprojektionssysteme der Datenbrillen durch die verwendete Pupillendetektion die Mitte der Pupille als Ziel besitzen.

Anhand der beiden Beispiele in Verbindung mit den messtechnischen und simulativen Methoden wird in dieser Arbeit die Unterschiedlichkeit der resultierenden Expositionsszenarien und die Abhängigkeit der Expositionsszenarien von der Architektur des optischen, scannenden Systems verdeutlicht. Mit den dargestellten Methoden lassen sich Einzelpulsszenarien hinsichtlich der wichtigsten Parameter und des retinalen Bilds gut analysieren.

3.4 BESTRAHLUNGSSTÄRKE AUF DER RETINA

Im folgenden Abschnitt soll eine Abschätzung der Bestrahlungsstärke im ge-scannten Fall und damit nicht im stationären Einzelpulsszenario gemacht werden. D. h. es wird angenommen, dass sich ein Laserstrahl im Dauerstrichbetrieb (engl. Continuous Wave) (CW)-Betrieb in einem Retinascan über die Retina durch ein scannendes, optisches Laserprojektionssystem bewegt. Dazu wird ein reduziertes Datenbrillen Modell (Abb. 3.16) verwendet, das nicht auf Spotgeometrie optimiert ist und damit die entstehenden Aberrationen durch den schrägen Einfall nicht direkt kompensiert. Aufgrund der Reduzierung können dabei in den Bildern der PSF die resultierenden Aberrationen aufgezeigt werden. Das könnte bspw. in einem einfacheren, optischen System mit wenigen, kompensierenden Elementen, die aufgrund wirtschaftlicher Gründe nicht immer verbaut werden, der Fall sein. Es wird die Bestrahlungsstärke auf der Retina bei variabler elliptischer Strahlgeometrie als Eingangsparameter untersucht. Es soll erörtert werden, wie viel Energie auf ein bestrahltes Volumenelement bei variierender Orientierung des elliptischen Laserstrahls während eines Reti-

nascans trifft. Das System mit inkludiertem Augenmodell ist in Abb. 3.16 für eine Konfiguration mit Winkeleinfall von $22,5^\circ$ und dem Extremfall des stehenden, elliptisch elongierten Strahlprofils mit den Abmessungen $200\text{ }\mu\text{m}$ auf $1000\text{ }\mu\text{m}$ (x - y Verhältnis 1:5) dargestellt. Variable Parameter für die Untersuchung sind demnach der Einfallswinkel δ in das Auge und die Elongation des Strahlprofils, wobei diese im Seitenverhältnis 1:1 für den rotationssymmetrischen Fall bis 1:5 bzw. 5:1 für die beiden Extremfälle betrachtet wird.

Strahlprofil (Verhältnis 1:5):

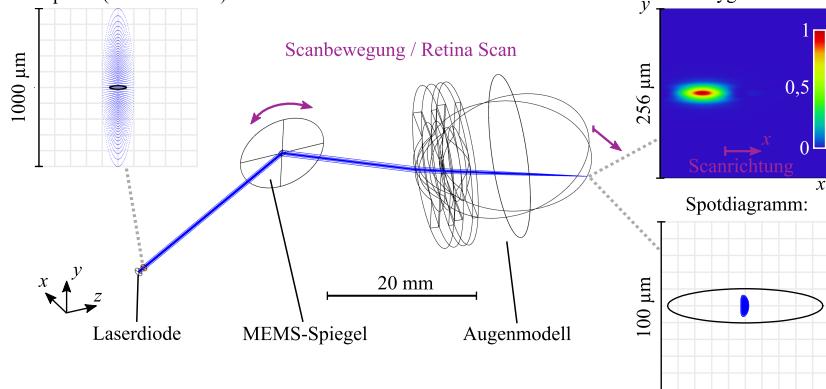


Abbildung 3.16: Reduziertes Datenbrillenmodell zur Untersuchung der Bestrahlungsstärkeverteilung auf der Retina im scannenden Fall bestehend aus Laserdiode bzw. Strahlquelle, MEMS-Spiegel und Augenmodell, was im Anhang (Abb. A.5; Tab. A.2) definiert ist. Es wird ein Retinascan in Richtung der x -Achse bei der Wellenlänge 520 nm untersucht.

Für einen Vergleich werden alle PSF aus dem Strahlberechnungsprogramm exportiert und so normiert, dass in jeder Bestrahlungsstärkeverteilung die selbe definierte Energiemenge enthalten ist. Somit lassen sich alle PSF, alle Konfigurationen und damit retinalen Bilder miteinander anhand der Bestrahlungsstärke vergleichen. Die dargestellten Werte der resultierenden, retinalen Bilder sind demnach die relative Bestrahlungsstärke (Abb. 3.17). Um die Bestrahlungsstärkeverteilung im scannenden Fall zu erhalten, sind zwei, nacheinander ausgeführte Faltungen von Bestrahlungsstärkeverteilungen nötig: In der ersten Faltung wird die Bestrahlungsstärkeverteilung der Lichtquelle (analog zu Abs. 3.3.2; elongierte Gaußverteilung einer Laserfacette des Kantenemitters mit $1\text{ }\mu\text{m} \times 4\text{ }\mu\text{m}$; Anlehnung an [249]) mit der normierten PSF der jeweiligen Konfiguration gefaltet. Danach wird das daraus erhaltene Resultat mit

einer Matrix einer Scanbewegung ($100 \mu\text{m}$) in x -Richtung erneut gefaltet. Das Resultat sind die akkumulierte Bestrahlungsstärkeverteilungen für alle Konfigurationen in Abhängigkeit vom Einfallswinkel und der Elongation, was einer Bewegung des retinalen Bilds entlang der x -Achse entspricht (Abb. 3.17).

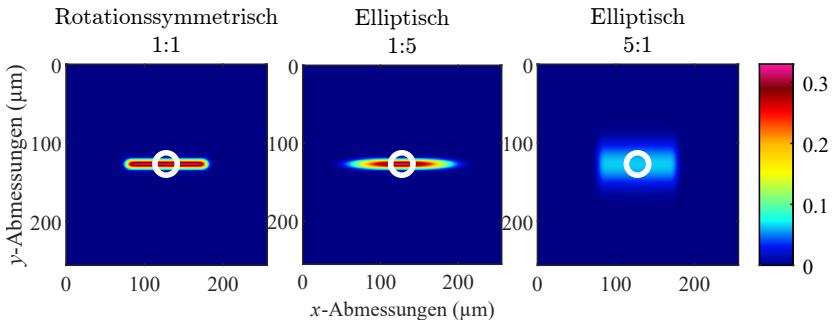


Abbildung 3.17: Resultierende retinale Bilder für den rotationssymmetrischen Fall und für die stark elliptisch, elongierten Konfigurationen im Verhältnis von 1:5 und 5:1. Die Bilder entsprechen einer Akkumulation der Bestrahlungsstärke aufgrund der doppelten Faltung. Die Darstellung aller retinalen Bilder erfolgt nach der selben Farbskala. Der weiße Kreis markiert die maximale, relative Bestrahlungsstärke im retinalen Bild (Tab. 3.5). (Einfallswinkel 0°)

Die Ergebnisse dieser Abschätzung sind in Tab. 3.5 und in der Abb. 3.17 und Abb. 3.18 dargestellt. Hierbei entspricht die relative, maximale Bestrahlungsstärke im akkumulierten Bild im weißen Kreis in Abb. 3.17 dem Integral unter den zeitlichen Bestrahlungsstärkeverläufen aus Abb. 3.18 (a) und (b). In den gezeigten Extremfällen ist daher die Energie, die auf das betrachtete Volumenelement in einem Scan entlang der Scanrichtung fällt unterschiedlich groß, obwohl die optische Leistung der Quelle in allen Fällen die selbe ist. Das liegt an der Geometrie des retinalen Bilds bzw. Strahlprofils in Kombination mit der Scanrichtung. Es existiert hinsichtlich den beiden elliptisch, elongierten Strahlprofilen ein Unterschied des Faktors $0,323/0,066 \approx 4,9$ für die maximale Bestrahlungsstärke und damit auch der Energie. Das bedeutet die Orientierung im Vergleich zur Scanrichtung beim Retinascan spielt eine wesentliche Rolle. In der gesamten Abschätzung zeigt sich zudem, dass die Fälle mit der größten Elongation, d. h. die Extremfälle bei einem zentralen Winkeleinfall von $\delta = 0^\circ$ einen maximalen Faktor besitzen und damit besonders relevant sind.

Zweitens ist der zeitliche Verlauf der Bestrahlungsstärke unterschiedlich bei den jeweiligen Konfigurationen und es liegen unterschiedlich große Spitzen-

Tabelle 3.5: Übersicht und Ergebnisse für die repräsentativen Konfigurationen bei einem Einfallswinkel $\delta = 0^\circ$ bei der Abschätzung der Bestrahlungsstärke im gescannten Fall.

Strahlprofil / Verhältnis	Strahlprofil Abmessungen (mm)	Relative, max. Bestrahlungsstärke im akk. Bild (2x Faltung) (W/m^2)	Spitzenbestrahlungsstärke beim Scan (W/m^2)
Rotationssym. 1:1	1,0 x 1,0	0,319	0,0154
Elliptisch 1:5	0,2 x 1,0	0,323	0,0033
Elliptisch 5:1	1,0 x 0,2	0,066	0,0032

bestrahlungsstärken vor, was in Abb 3.18(a) für die drei betrachteten Fälle dargestellt ist. Im rotationssymmetrischen Fall ist die Spitzenbestrahlungsstärke am höchsten, wirkt aufgrund der Geometrie des retinalen Bildes zeitlich nur kurz auf das betrachtete Volumenelement auf der Retina ein.

Anhand dieser Abschätzung soll aufgezeigt werden, dass sich die elongierten und asymmetrischen retinalen Bilder der scannende, optische Systeme im scannenden Fall unterschiedlich je nach Orientierung bzw. Ausrichtung der langen Achse verhalten. Das unterschiedliche Verhalten schließt vor allem den zeitlichen Verlauf der Bestrahlungsstärke (Abb. 3.18) und die Maximalwerte mit ein, die auf ein Volumenelement auf der Retina treffen. Je mehr Aberrationen eingebracht werden und je verwaschener die retinalen Bilder durch das System werden, desto größer wird die bestrahlte Fläche und damit nimmt die Bestrahlungsstärke und das Risiko eines retinalen Schadens ab. [37, 170] In diesem Fall größerer Aberrationen, bei z. B. einem größeren Einfallswinkel δ , ist zudem die Spitzenbestrahlungsstärke geringer und die zeitlichen Verläufe der Bestrahlungsstärke werden flacher (Abb. 3.18 (b)). Insgesamt bedeutet das, dass Hersteller von Laserprodukten sensibilisiert sein sollten gegenüber der Erzeugung von elongierten und asymmetrischen retinalen Bildern und in welche Richtung diese auf der Retina gescannt werden. Dadurch lässt sich ein scannendes, optisches System direkt in der Entwicklung hinsichtlich der Augensicherheitsbetrachtung optimieren. Zudem kann dadurch möglicherweise auf Elemente zum Einhalten der AEL verzichtet werden oder mehr Energie ausgesendet werden, was die Performance der Laserprodukte erhöhen kann.

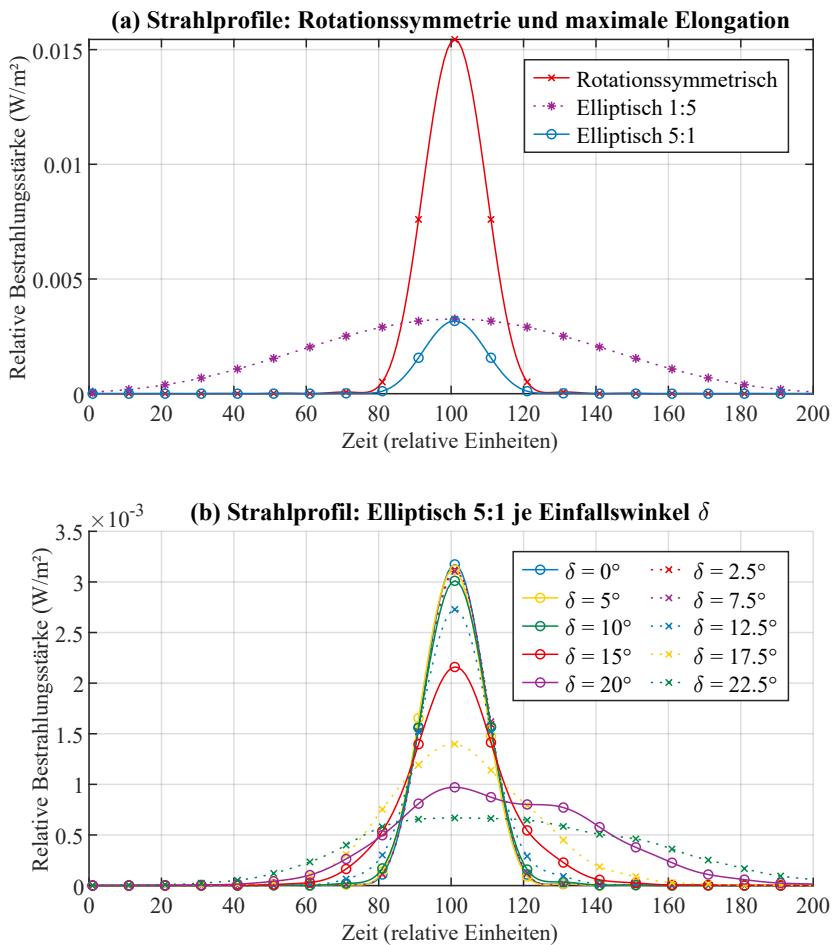


Abbildung 3.18: Zeitlicher Verlauf der Bestrahlungsstärke im betrachteten Volumenelement / Pixel auf der Retina für den rotationssymmetrischen Fall und für die elongierten Konfigurationen im Verhältnis von 1:5 und 5:1 (a) beim Retinascan. Die Abhängigkeit der Bestrahlungsstärke bzgl. des Einfallswinkels δ ist für den elongierten Fall mit dem Verhältnis 5:1 dargestellt (b).

ZUSAMMENFASSUNG DES KAPITELS

- Die wichtigsten Parameter des Expositionsszenarios für Augensicherheitsbetrachtungen sind die Wellenlänge λ , die Pulsdauer τ , die PRF und die Pulsennergie E_{Puls} .

Beispiel dieser Arbeit	Lidarsensor (Long Range) mit Linienscan	Datenbrille (Augmented Reality) mit Retinascan
Wellenlängenbereich	NIR	VIS (RGB) (NIR Pupillendetektion)
Pulsdauerbereich / Modulationsdauer	Nanosekunden (einstellig)	Nanosekunden (ein- und zweistellig)
Bereich der PRF / Modulationsfrequenz	Kilohertz (zwei- und dreistellig)	Megahertz (zwei- und dreistellig)
Pulsennergiebereich	Mikrojoule (ein- und zweistellig)	Picojoule (einstellig)

- In dieser Arbeit werden eine messtechnische und drei simulative Methoden dargestellt, um das retinale Bild bzw. die Bestrahlungsstärkeverteilung von optischen Systemen aufzunehmen und zu untersuchen. Dabei werden u.a. ein Augenmodell, Strahlberechnung sowie Matrizenrechnung eingesetzt.
- Die messtechnischen Aufnahmen zeigen bereits eine enorme Diversität der retinalen Bilder des selben Systems in Abhängigkeit von der Distanz, dem Einfallswinkel und der Akkommodation des Auges. Die scannenden, optischen Systeme können aufgrund schrägen Einfalls und oder Aberration durch das Gesamtsystem, das das Auge mit beinhaltet, asymmetrische Bestrahlungsstärkeverteilungen erzeugen. Vor dem Hintergrund unterschiedlicher Architekturen und zeitlichem Verhalten im scannenden Fall wird die Komplexität der Augensicherheitsbetrachtung und des Bestrahlungsszenarios verdeutlicht. Für die Augensicherheitsbetrachtung benötigt es Hilfsmittel und Tools zur Bewertung dieser elongierten und asymmetrischen Verteilungen, vor allem hinsichtlich der retinalen Schädigung.

4 METHODIKEN ZUR BESTIMMUNG VON RETINALEN SCHÄDIGUNGSSCHWELLWERTEN

Dieses Kapitel beschreibt die in dieser Arbeit verwendeten Methoden zur Bestimmung von retinalen SSW, die Ex-vivo Explant Experimente mit Explants sowie die Computersimulationen zur Bestimmung von SSW einer thermischen Schädigung. Vom Autor sind die Methoden bereits in den folgenden Publikationen [9, 54, 116] veröffentlicht. Zur Übersicht der Methoden dient Tab. 4.1, in der alle Methoden bzgl. ihrer Eignung für Schädigungsexperimente bewertet werden. Im Wesentlichen zeigt sich, dass der Goldstandard, die In-vivo Experimente an NHP, speziell hinsichtlich der Kosten pro Experiment, ethischer Aspekte und der Skalierbarkeit weniger gut als die beiden in der Arbeit eingesetzten Methoden sind. Demgegenüber ist der Vorteil von In-vivo Experimenten der Transfer bzw. Übertrag der Ergebnisse von NHP zum Menschen hin, der eine gängige Praxis in der Lasersicherheit ist. Eine Transferierbarkeit von SSW am NHP und SSW am Menschen liegt vor, sodass die Ergebnisse aus In-vivo Experimenten für die Guidelines der ICNIRP [12] und damit für die Lasersicherheitsnorm [11] als fundierte Datenbasis dienen. Bei Ex-vivo Experimenten fehlt dies aufgrund der Verwendung von Explantgewebe und bei Computersimulationen ist aufgrund der Modellierung der Retina ein direkter Transfer nur in dem Validierungsbereich des Modells zulässig.

Die in dieser Arbeit verwendeten Methoden ermöglichen die gezielte Definition eines Bestrahlungsszenarios durch das direkte Platzieren von Messequipment in der Probenebene, beispielsweise hinsichtlich der Abmessungen des Strahlprofils [65], was bei In-vivo Experimenten nicht möglich ist. Bei In-vivo Experimenten wird in der Literatur häufig bspw. für die Abmessungen des Strahlprofils der Läsionsdurchmesser auf der Retina angegeben oder ein Wert mithilfe der Messung des Strahldurchmessers an der Cornea berechnet. Dies führt zu größeren Ungenauigkeiten in der Charakterisierung des Bestrahlungs-

Tabelle 4.1: Übersicht und Bewertung der Methoden zur Bestimmung von SSW hinsichtlich bestimmter Kriterien. Bewertung: • ≡ gute Eignung / Zustimmung; ○ ≡ mittlere Eignung / Zustimmung; - ≡ schlechte Eignung / Zustimmung; ? ≡ nicht bewertbar hinsichtlich des Standes der Technik. Abkürzungen: In-vivo E. NHP: In-vivo Experimente an lebenden Tieren (NHP); Ex-vivo E. Ex.: Ex-vivo Experimente mit Explants (tierisches Gewebe: Schwein); Ex-vivo E. Z.&O.: Ex-vivo Experimente mit Zell- oder Organkulturen; Computersim.: Computersimulationen bzw. Berechnungen; Laserunfälle: Laserunfälle und Expositionen am Menschen.

Kriterium	In-vivo E. NHP	Ex-vivo E. Ex.	Ex-vivo E. Z.&O.	Computersim.	Laserunfälle
Ethik zur Bestimmung der SSW	-	•	•	•	•
Definiertheit des Bestrahlungsszenarios	○	•	•	•	-
Qualität der Ergebnisse hinsichtlich des SSW	•	•	?	○	-
Wissen über Probe / Gewebe	•	•	•	○	•
Zukunftsträchtigkeit / Verfügbarkeit der Proben	○	•	•	•	-
Kosten pro Experiment	-	○	○	•	○
Transfer der Ergebnisse zum Menschen	•	○	?	○	•
Skalierbarkeit / Automatisierbarkeit	○	•	•	•	-
Verwendung in dieser Arbeit	-	•	-	•	-

szenarios im Vergleich zu den in dieser Arbeit verwendeten Methoden. Die Methode der Ex-vivo Experimente mit Zellen und Zellorganellen weist zum aktuellen Stand der Technik noch einige Fragestellungen auf. Z. B. ist die Qualität der Ergebnisse insofern noch nicht zu bewerten, da es erstens bisher keine Untersuchungen zum SSW mit geeigneten, dreidimensionalen Anordnungen von retinalen Zellen z. B. in einer Matrix gibt. Zweitens ist bei der Bestrahlung von einzelnen Zellen oder Zellhaufen die Interpretation der Höhe des SSW in Bezug auf ein reales, retinales Gewebe unklar. Laserunfälle mit Menschen sind in der Regel Zufallsprodukte und daher ist wenig über die Strahlparameter und Energien bekannt, d. h. ein extrem undefiniertes Szenario liegt vor. Hingegen können mit den beiden, in dieser Arbeit verfolgten, Methoden ausreichend viele Einzelbestrahlungen durchgeführt werden, weshalb diese Methoden für asymmetrische und elongierte Spotprofile angewandt werden bzw. sie dafür erweitert werden.

4.1 EX-VIVO EXPLANT EXPERIMENTE / MESSTECHNISCHER AUFBAU

In einem fünfschrittigen Prozess (Abs. 4.1.2) werden retinale SSW im Nanosekundenregime mit einem messtechnischen Aufbau bestimmt (Abb. 4.2).

4.1.1 NUTZUNG TIERISCHES AUGENGewebe

Augengewebe von hochentwickelten Säugetieren, wie z. B. NHP, Schwein, Rind und Kaninchen, eignen sich für Schädigungsexperimente. Der Großteil der von der ICNIRP betrachteten Datenbasis an SSW wird „von tierischen Modellen abgeleitet“ [12] und anhand von „klinischer Erfahrung mit der Verwendung von Lasern im Menschen und vereinzelten menschlichen Expositionen“ [12] analysiert bzw. verglichen. Die Verwendung von tierischen Explants ist u.a. aufgrund der Ähnlichkeit der besonders relevanten RPE-Schicht (Tab. 4.2) und folgenden Punkten für diese Arbeit von Bedeutung:

- Morphologie, Histologie: Hinsichtlich des Aufbaus, der Dicke und der Funktion der Retina besitzen die meisten domestizierten Tiere sowie NHP eine zentrale Retina (Dicke: 200–240 µm [250]) und große Ähnlichkeiten im Bezug zum Menschen. NHP sind z. B. Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) und ihre ophthalmologischen Struktur und Funktion ist der des Menschen extrem ähnlich, das sie im Gegensatz zu den anderen Modellen eine kreisrunde Fovea bzw. Macula besitzen. [251] Eine vergleichbare Anordnung des RPE ist in Form eines Monolayers der Epithelzellen mit der darunterliegenden BM bei allen in Tab. 4.2 genannten Tieren gegeben [250]. Kaninchen besitzen jedoch nicht immer mononukleäre RPE-Zellen. Eine Diskussion bzgl. der Arten der Photorezeptoren ist im nächsten Abs. 4.1.2 enthalten.
- Anatomie des Auges und Präparation: Die Größe des Augapfels und damit die nutzbare Fläche der Probe spielt insofern eine Rolle, dass für die Experimente mehrere Einzelproben eines Auges mit jeweils mehreren Bestrahlungsorten zur Verfügung stehen sollten. Daher besitzen Augen von Kaninchen aufgrund der kleineren Augapfelgröße einen Nachteil (Tab. 4.2). [252]
- Absorptionseigenschaften des RPE: Da der thermomechanische Schaden mit Bläschenbildung im Vordergrund steht, ist eine Absorption an den Melanosomen im RPE relevant. Dazu besitzen alle Gewebearten wie auch der

- Mensch sphäroidale bzw. oval geformte Melanosomen, was in einer guten Eignung aller Gewebearten resultiert. Hinsichtlich des Vorhandenseins eines sogenannten Tapetum Lucidum im Rinderauge, was eine lokal, zusätzliche Gewebsschicht zur Reflexion am Augenhintergrund für besonderes Dunkelsehen darstellt und damit einen lokalen Einfluss auf die RPE-Pigmentierung hat, ist das Rinderauge mit Einschränkungen geeignet. Beim Rind müsste eine Vorselektion und spezielle Auswahl der stark pigmentierten, retinalen Areale außerhalb des Tapetum Lucidum erfolgen. D. h. im Bereich des Tapetum Lucidum wird keine Bestrahlung durchgeführt. [65, 183, 186, 250, 253]
- Verfügbarkeit: Eine Verfügbarkeit des Augengewebes als Schlachtabfälle ist für NHP und Kaninchen nicht ausreichend gegeben. Schweine- und Rinderaugen sind verfügbarer und besser geeignet.

Tabelle 4.2: Übersicht über die Ausprägung und zugehörige Bewertung von Merkmalen der Augen von Tiergewebe hinsichtlich der Eignung für Ex-vivo Explant Experimente. Bewertung: • ≡ gute Eignung / Zustimmung; ◊ ≡ mittlere Eignung / Zustimmung; - ≡ schlechte Eignung / Zustimmung; ×: nicht vorhanden.

Element	Mensch	NHP (Macaca mulatta)	Schwein	Rind	Kaninchen
Augapfelliänge (mm)	≈ 24 [77]	≈ 20 [251] (●)	≈ 24 [254] (●)	≈ 33–34 [255] (●)	≈ 15 [252] (◊)
Zentrales Areal mit hoher Zapfendichte	Macula [77]	Macula [251] (●)	Vis. Streifen [256] (●)	Vis. Streifen [257] (●)	Vis. Streifen [258] (●)
Dicke Retina (µm) (Paramacula)	≈285–335 [259]	≈ 223 ± 30 [260] (●)	≈ 223 ± 23 (●) [261]	≈184–264 [262] (●)	≈ 160–195 [258] (●)
Monolayeraufbau RPE	Vorh. [250]	Vorh. [250] (●)	Vorh. [250] (●)	Vorh. [250] (●)	Vorh. [250] (●)
Mononukleäre, hexagonale RPE-Zellen	Vorh. [250]	Vorh. [250] (●)	Vorh. [250] (●)	Vorh. [250] (●)	× [250] (○)
Sphäroidale / ovale Form der Melanosome	Vorh. [250]	Vorh. [250] (●)	Vorh. [250] (●)	Vorh. [250] (●)	Vorh. [250] (●)
Tapetum Lucidum	×	[253]	×	Vorh. [253] (○)	×

Im Gesamtpaket besitzt Schweineretina für die Experimente die größten Vorteile. Zudem wurden für die Lasersicherheit die meisten Ex-vivo Experimente mit Schweinegewebe durchgeführt (Tab. 2.1). Es wird Schweineretina in Form von Schlachtabfällen verwendet, da sie zudem als Goldstandard aufgrund der Ähnlichkeit zum Menschen für ophthalmologische Forschung im Bereich der Physiologie und Anatomie im Bezug zum Menschen bezeichnet wird. [256]

4.1.2 DURCHFÜHRUNG UND PROZESSSCHRITTE

Präparation des Augengewebes Für die Experimente werden Schweineaugen von lokalen Schlachthäusern (Albmetzgerei Steinhard, Gammertingen, Deutschland; Emil Färber GmbH & Co. KG, Balingen, Deutschland; Emil Färber GmbH & Co. KG, Mengen, Deutschland) eingesetzt. Die Kühlung der Augen wird nach der Schlachtung mit Gas direkt eingeleitet und die Kühlkette wird bis zur Präparation bzw. den Experimenten am selben Tag gewährleistet. Daher sind die Schweineaugen klar und nicht getrübt, da u. a. kein Überbrühen im Schlachthof stattgefunden hat, und die RPE-Zellen lebendig. In dem siebenstufigen Präparationsprozess nach Lipp et al. [35, 263] werden bis zu vier Proben aus einem Auge gewonnen (Abb. 4.1):

1. Das Entfernen des die Sclera umgebenden Gewebes in einer Zellkulturschale mit Pinzette und Skalpell legt den gesamten Augapfel frei.
2. Ein kreisrunder Äquatorialschnitt des Augapfels entlang des Vorderauges öffnet und ermöglicht das Entfernen des Vorderauges. Danach wird der Glaskörper aufgestochen und ohne Berührung der Retina herausgedrückt.
3. Nun wird der Augenhintergrund bzw. der verbleibende Augapfel in Form eines vierblättrigen Kleeblatts mit einem Skalpell aufgeschnitten. Ab diesem Schritt wird das Gewebe respektive die RPE-Zellen in der Nährlösung Hanks' Kochsalzlösung (engl. Hanks' balanced saline solution) (HBSS) (Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland), bzw. einer gepufferten Salzlösung am Leben gehalten und befeuchtet. Außerdem wird die Sklera nur von außen mit medizinischem Besteck gehalten bzw. die Ränder festgeklemmt, sodass die RPE-Zellen nicht beschädigt werden.
4. Danach kann der sensorische Teil der Retina, die zwiebelartige, aufliegende Schicht, in schwimmender Präparation mit einer Pinzette entfernt werden.
5. Im fünften Schritt wird der Augenhintergrund anhand der bestehenden Kleeblattform in vier gleichgroße, kreisrunde Proben geschnitten. Die Proben werden nicht am blinden Fleck gewählt, dieser Teil wird entfernt.
6. Eine Fixierung der Probe findet in einem zweiteiligen Aluminiumprobenhalter statt. Dabei werden die Muttern zur Verbindung der beiden Teile nur leicht angezogen und die Probe so eingelegt und beschnitten, dass sie sich nicht wölbt oder unförmig verspannt. Der unberührte Mittelteil der Probe liegt zur Bestrahlung frei in der Öffnung des Probenhalters. Die Probe besteht dann in Bestrahlungsrichtung histologisch von oben nach unten aus der RPE-Schicht, der BM und der darunterliegenden CHO.

7. Final wird bewertet und es werden ungeeignete Proben aussortiert, sollten Verletzungen durch die Präparation, abnormale Zeichnungen oder eine Ablösung bzw. Auflösung der dunklen RPE-Schicht auftreten.

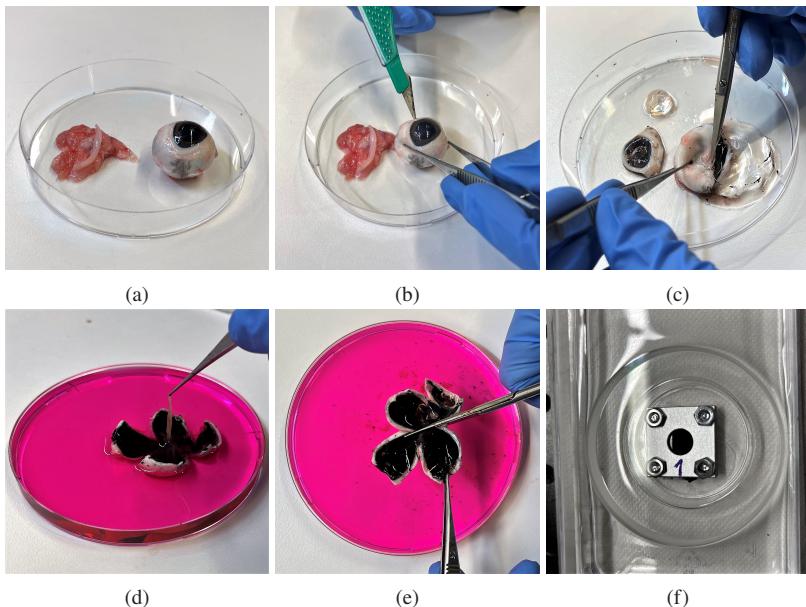


Abbildung 4.1: Präparationsschritte des Schweinegewebes. Entfernen des die Sclera umgebenden Gewebes (a). Äquatorialschnitt und Aufschneiden des Augapfels in Kleeblattform (b). Entfernen des Glaskörpers (c) und der Retina in schwimmender Präparierung (d). Zuschneiden der vier Proben (e). Fixation im Probenhalter (f).

Der Präparationsprozess enthält die Entfernung des sensorischen Teils der Retina erstens aus Gründen der Vergleichbarkeit, zweitens der gängigen Praxis bei Ex-vivo Experimenten und drittens aufgrund der in wenigen Fällen schlechten Haftung der Retina auf dem RPE nach der Schlachtung. Zum ersten sei erwähnt, dass eine bessere Vergleichbarkeit vorliegt, wenn Auswirkungen der Polarisation möglichst reduziert werden, da es Augenbestandteile mit unterschiedlichen Absorptions- und Reflexionseigenschaften aufgrund der Polarisation gibt. In Verbindung mit dem polarisierten Licht des Schädigungslasers ist es sinnvoll diese Effekte durch ein Entfernen der sensorischen Retina zu unterdrücken. Dann kann ein definiertes Expositionsszenario direkt auf dem RPE als Ort

der Mikroblasenbildung erzeugt werden. Die Polarisation spielt in dem doppelbrechenden Kollagen der Cornea und in der neuralen Retina in folgenden Schichten im Auge eine Rolle: In der IGS (Abb. 2.6) findet eine Doppelbrechung statt sowie in der HFS, die der APS zugeordnet wird, sind die Bündel der Photorezeptoraxone doppelbrechend und führen dazu zu einer polarisationsbedingten Absorption. Polarisationssensitive Optische Kohärenztomographie (engl. Polarization Sensitive Optical Coherence Tomography) (PS-OCT) kann die genannten Strukturen beispielsweise darstellen. [264] Eine verbesserte Vergleichbarkeit wird durch die Entfernung des sensorischen Teils der Retina angestrebt, da Schweine im Vergleich zu Menschen und NHP eine Art Zapfen weniger und damit andere Photorezeptoren in der Retina vorliegen (vgl. Übersicht Tab. A.3 aller betrachteten Modelle). Zum zweiten hat sich daher ein Entfernen der Retina für Ex-vivo Experimente als gängige Praxis in der Forschung für die Lasersicherheit etabliert und ist für die Bewertung der SSW sinnvoll. [30, 35, 65, 182, 183, 186, 263, 265, 266] Drittens kann es von Bedeutung sein, dass sich in dem zwar lebendigen, allerdings am Leben erhaltenen Augengewebe nach der Schlachtung mit zunehmender Zeit die neurale Retina genau oberhalb des RPE ablöst. Dies erschwert die Bestrahlung aufgrund undefinierter Streuung oberhalb des RPE und die Auswertung.

Bestrahlung mit Schädigungsmessaufbau Die Proben werden in dem messtechnischen Aufbau bzw. Schädigungsmessaufbau (Abb. 4.2) mit variablen Spotgeometrien bei Laborbedingungen (Raumtemperatur 21°C) bestrahlt. Der Aufbau erfüllt im wesentlichen das Ziel einer Abbildung eines Strahlprofils mit konstanter Strahldichte (Abs. 4.1.4), einer definierten Strahlformung für die Formung asymmetrischer und elongierter Spotgeometrien bzw. retinaler Bilder (Abs. 4.1.5) und der automatisierten Messung der optischen Parameter des Expositionsszenarios (Abs. 4.1.6). Während der Bestrahlung sind die Proben in einem Kunststoffbehälter vollständig mit HBSS umgeben. Die Extinktion dieser transparenten Salzlösung ist durch den Hersteller in einer Vergleichsmessung mit steriles Wasser gemessen und kann für eine Propagationslänge von etwa 5 bis 6 mm im Aufbau vernachlässigt werden.¹

¹ Messung des Herstellers bei 532 nm von steriles Wasser: Extinktion als Referenz: 0, Transmission als Referenz: 100; Messung von HBSS: Extinktion: 0,0007, Transmission: 100,06

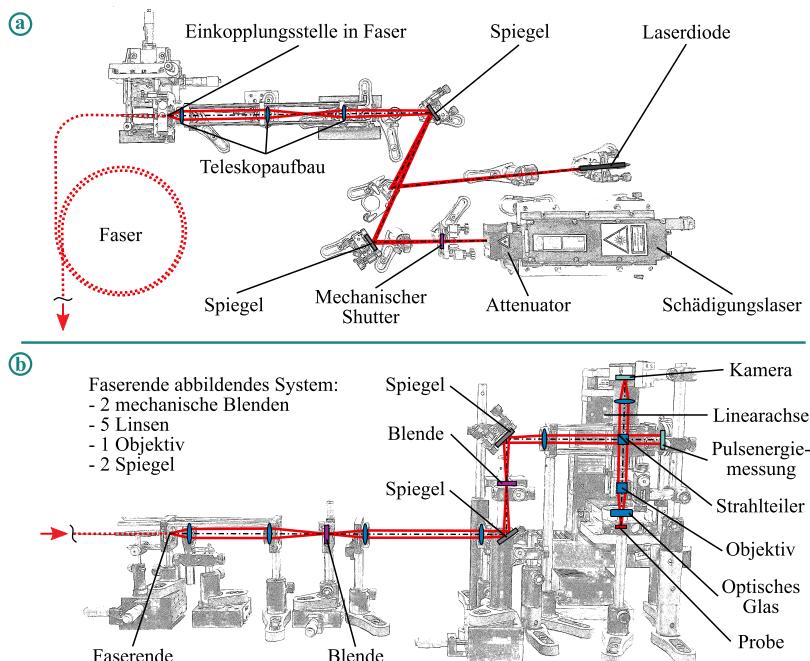


Abbildung 4.2: Optischer, messtechnischer Tischaufbau zur Bestrahlung der Gewebeproben inklusive der Strahlformung. Dazu wird in der Draufsicht (a) der Laserstrahl des Schädigungslasers in eine Multimodafaser eingekoppelt und darin homogenisiert. Das Faserende wird in einem 3-fachen 4f-Aufbau in die beiden Blendenebenen und auf die Probe abgebildet (Seitliche Ansicht (b)). Durch die Blendengeometrie kann die Spotgeometrie bzw. das retinale Bild definiert werden.

Zur Identifizierung der Orientierung der Proben wird mit dem messtechnischen Aufbau eine Markierung in L-Form im ersten Schritt als Schädigung an zwei Seiten aufgebracht. Dann wird in bis zu 49 Messpunkten pro Probe das Gewebe mit variabler Pulsenergie und unterschiedlicher Anzahl der Pulse automatisiert bestrahlt. Durch eine Messsoftware und zwei Linearachsen werden die Messpunkte in Reihen unterschiedlicher Energie angefahren. Als Schädigungslaser wird der gütegeschaltete Festkörperlaser "FDSS 532-1000" (CryLaS Crystal Laser Systems GmbH, Berlin, Deutschland) im Nanosekundenregime eingesetzt. Zur Justage und Fokussierung ist der Schädigungslaser mit TEM_{00} Grundmode mit dem Richtlaser "CPS532" (Thorlabs, Inc., New-

ton, New Jersey, USA)² mit einem Spiegel “PF10-03-P01”(Thorlabs) und zwei weiteren Spiegeln “NB1-K12” (Thorlabs) überlagert. Die Pulsdauermessung des frequenzverdoppelten Nd:YAG Lasers erfolgt durch das kalibrierte Oszilloskop “HDO9404-MS” (Teledyne LeCroy, Chestnut Ridge, New York, USA) in Verbindung mit der schnellen Photodiode “DET025AL/M” (Thorlabs), was in Abs. 4.1.6 dargestellt ist. Auch in Abs. 4.1.6 ist die spektrale Vermessung zur Peak-Wellenlänge beschrieben, die mit dem kalibrierten Spektrometer “Flame S” (Ocean Insight; Orlando, Florida, USA) bestimmt wird.

Zur Ansteuerung des Schädigungslasers wird der Pulsgenerator “9514” (Quantum Composers Inc., Bozeman, Montana, USA) eingesetzt, um eine Puls-wiederholrate von 20 Hz zu erzeugen. Mithilfe des zugehörigen Attenuators (CryLaS Crystal Laser Systems GmbH, Berlin, Deutschland), der direkt im Strahlengang an dem Schädigungslaser befestigt ist, wird die Pulsenegie der Pulse pro Messreihe automatisiert variiert. Um eine ausreichende Pulsenergiestabilität pro Messpunkt zu erreichen, wird, aufgrund der Optimierung des Schädigungslasers für den Dauerpulsbetrieb, die schnelle, mechanische Blende “SHB025T” (Thorlabs) verwendet. Diese öffnet für jeden Messpunkt.

Der Aufbau teilt den optischen Strahl mit dem Beamsplitter “BS013” (Thorlabs; Herstellerangabe: Verhältnis 50:50) in einen Pfad zur Bestrahlung der Probe (Abb. 4.3) und einen zur Pulsenergiemessung. Diese Pulsenergiemessung wird mit einer gemeinsam kalibrierten Kombination aus dem Detektor “J-10MB-LE” (Coherent, Inc., Santa Clara, CA, USA), der flächenmäßig mindestens zu zwei Dritteln bestrahlt wird, und dem Messgerät “LabMax-TOP” des selben Herstellers gemacht. Die Bestrahlung der Probe erfolgt in dem Probenhalter von oben durch das optisches Glas “WG12012-A” (Thorlabs), das Effekte durch z. B. Mikrobewegungen an der Grenzfläche zwischen Luft und dem HBSS unterdrückt und blasenfrei im Strahlengang aufgelegt ist (Abb. 4.3).

Für die Fokussierung des Strahls auf der Probe wird eine Linearachse eingesetzt, um Höhenunterschiede der einzelnen Proben auszugleichen. Damit wird die Probe, wie in Abb. 4.3 (a) dargestellt, entlang der optischen Achse bei gleichzeitiger Betrachtung der Abbildung des Richtlasers auf einer dünnen Metallfolie (Dicke: 0,05 mm) bewegt (Abb. 4.2(b)). Dazu wird die rechteckige oder quadratische Abbildung des Richtlasers auf der Probe mit einer Indus-

² Die Herstellerbezeichnung wird im Folgenden zur Vereinfachung als “Thorlabs” bezeichnet.

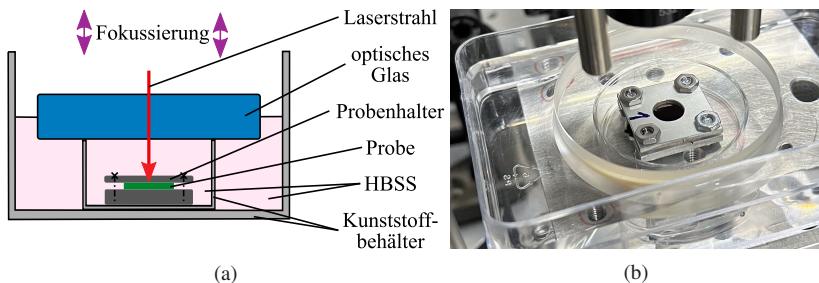


Abbildung 4.3: Schematische Darstellung der Bestrahlung eines Schweineexplants in einem Probenhalter und HBSS (a) [modifiziert von [9]]. Fotografie zeigt eine Probe bei der Bestrahlung im messtechnischen Aufbau in transparenter HBSS unter optischem Glas (b).

triekamera betrachtet und diese Abbildung scharfgestellt. Bei Bedarf wird der Richtlaser mit Neutraldichtefiltern abgeschwächt, um definitiv keine relevante Vorbelichtung oder Schädigung auf der Probe bei der Fokussierung zu erzeugen. Eine Vermessung der Spotgeometrie bzw. des retinalen Bilds erfolgt mit einer zweiten Kamera des Modells "LaserCam-HR II - 1/2" (Coherent, Inc., Santa Clara, CA, USA).

Inkubation und Färben der Zellen Für die Auswertung der Viabilität der RPE-Zellen an den bestrahlten Messpunkten werden Fluoreszenz-Viabilitätsassays eingesetzt. Eine Inkubation mit zwei Färbelösungen für 30 Minuten direkt im Anschluss an die Bestrahlung im dunkler Umgebung wird durchgeführt:

- Lebende Zellen werden mit dem Calcein-AM-Assay grün gefärbt. Calcein-Acetoxymethylester (Calcein-AM) ist nicht fluoreszierend, durchdringt die Zellmembranen lebender Zellen und wird daher von den Zellen in grün fluoreszierendes Calcein umgewandelt. Die Stammlösung enthält $1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ und wird 1:200 mit HBSS verdünnt.
- Tote Zellen erhalten durch Propidiumiodid (PI) eine rote Färbung, da es rein durch perforierte Zellmembranen von abgestorbenen Zellen dringt. Die Stammlösung enthält $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ und wird 1:100 mit HBSS verdünnt.

Nach der Färbung, werden die Proben mit HBSS gewaschen.

Fluoreszenzmikroskopie Mit zwei Kanälen des Fluoreszenzmikroskops “ApoTome 2” (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Deutschland) werden die gefärbten Proben in entlang der optischen Achse gestapelten Aufnahmen mit erhöhter Tiefenschärfe aufgenommen. Die Bilder werden in etwa 40 Minuten bis eine Stunde nach der Bestrahlung gemacht.

Schadensauswertung / Bild- und statistische Analyse Die Fluoreszenzaufnahmen werden durch eine Person (Betrachter) nach folgenden Kriterien für jeden Messpunkt ausgewertet und damit eine binäre Information (Schaden - 1; kein Schaden - 0) zugeordnet (vgl. [30, 35, 65, 182, 183, 187, 263]):

- Proben, die abnormale Auffälligkeiten, wie eine Ablösung der RPE-Zellen von der BM bzw. dem CHO, oder Defekte, Austrocknung oder pathologischen Befund aufweisen, werden aussortiert.
- Das zentrale Schadenskriterium, nach dem der Betrachter jeden Messpunkt sondiert und die binäre Information eines Schadens zuordnet, sind kombinierte Zellanordnungen von benachbarten, toten Zellen.³ Eine Anordnung von drei oder mehr toten Zellen wird als MVL bzw. Schaden mit dem Wert 1 bewertet. Zudem müssen die RPE-Zellen des den Messpunkt umgebenden Gewebes eindeutig lebendig / grün erscheinen, um Verletzungen durch die Präparation ausschließen zu können.
- Die Markierung in L-Form auf jeder Probe dient als Referenz und Fokuskontrolle und wird mit wesentlich höherer Pulsenergie als der erwartete SSW und die Messpunkte im Gewebe erzeugt. Erfüllt die Markierung das Schadenskriterium mit drei oder mehr benachbarten, toten Zellen nicht oder ist gar nicht sichtbar, wird die gesamte Probe ausgenommen.
- Areale der Proben mit großflächig abgestorbenen RPE Zellen oder Verletzungen werden nicht ausgewertet, dafür Areale auf der selben Probe mit zusammenhängendem, lebendigem Zellen mit ausgewertet.

Danach werden Dosis-Antwort-Daten erstellt, die jeder bestimmten Pulsenergie die binäre Schadensinformation des jeweiligen Messpunkts zuordnet. Für die statistische Analyse wird eine Probit-Analyse durchgeführt, die mithilfe des Auswertungsalgorithmus “ProbitFit” von Lund [267] erfolgt. Diese Me-

³ Dieses Kriterium für Ex-vivo Experimente wird mit zwei oder drei benachbarten, toten Zellen durchgeführt (Brinkmann et al. [182]: 2; Hutfilz et al. [187]: 3; Lipp et al. [35, 263]: 3).

thode hat sich als gängige Praxis in der Lasersicherheit etabliert und daraus resultieren die SSW als ED₅₀ bzw. Pulsennergiewert. Die Dosis-Antwort-Kurve stellt dabei die erwartete Wahrscheinlichkeit eines Schadens (= Antwort) bei dem Eintrag einer Dosis dar (Probit-Analyse im Anhang A.9). [13, 14, 78] In dieser standardmäßigen Vorgehensweise dieser Arbeit werden alle Messpunkte aller Proben für das jeweilige Expositionsszenario direkt in einer Evaluierung, d. h. einer Dosis-Antwort-Kurve, ausgewertet, um statistische Fluktuationen aufgrund der biologischen Variabilität zu berücksichtigen.

4.1.3 BESONDERHEITEN ZUR BESTIMMUNG DER BIOLOGISCHEN VARIABILITÄT

Zur Bestimmung der biologischen Variabilität des Schweinegewebes in Kombination mit den Prozessschritten und dem messtechnischen Aufbau wird jedoch für diesen Teil der Arbeit die beschriebene Vorgehensweise der statistischen Analyse angepasst. Die biologische Variabilität als Teil der Einflussfaktoren bzw. Unsicherheiten wird folgendermaßen in einer Abschätzung bestimmt, was detailliert vom Autor in dieser Quelle [116] veröffentlicht wurde:

1. Identifizieren aller Einflussfaktoren der Methode zur Bestimmung von SSW
2. Minimieren der Einflussfaktoren durch geeignete Maßnahmen
3. Durchführung der Experimente nach Abs. 4.1.2 (Anpassung: Individuelle, statistische Auswertung pro Probe mit Methode b (Anhang A.10)) und Abschätzung und Bestimmung der (Mess-)Unsicherheiten
4. Bestimmung der unbekannten Unsicherheiten, wie der biologischen Variabilität, über das Gaußsche Fehlerfortpflanzungsgesetz mithilfe der Gesamtvariabilität (Annahme: linear unabhängige Unsicherheiten (Anhang A.10))

4.1.4 STRAHLPROFIL MIT KONSTANTER BESTRAHLUNGSSTÄRKE

Ein Strahlprofil auf der Probenebene mit konstanter Energiedichte bzw. Bestrahlungsstärke, im kreissymmetrischen Fall als Top-Hat bezeichnet, ist bei Ex-vivo Experimenten von Vorteil gegenüber eines klassischen Gaußstrahls, da alle bestrahlten Teilflächen der selben Bestrahlungsstärke ausgesetzt werden und es zu einer gleichmäßigen Schädigung kommt. Dadurch können Energiespitzen vermieden werden, die ein höheres, lokales Schädigungspotential

besitzen. Bei der Pulsesnergiebestimmung wird über die gesamte Fläche gemittelt, sodass das jeweilige lokale Schädigungspotential größere Unsicherheiten in den Gesamtprozess zur Bestimmung der SSW induziert. [35]

Eine Erzeugung eines Strahlprofils konstanter Bestrahlungsstärke benötigt optische Elemente im messtechnischen Aufbau und die Definition einer Bildebene, da das nicht-Gaußsche Intensitätsprofil bei einer Propagation entlang der optischen Achse nicht bestehen bleibt. [268] Deshalb werden zwei Konzepte zur Strahlprofilformung betrachtet, die in einem Schädigungsmessaufbau umgesetzt werden können. Diese Konzepte sind erstens die Homogenisierung in Multimodefasern und zweitens ein Facettenaugenkonzept mit Mikrolinsenarrays (Abb. 4.4). Bei der Homogenisierung breiten sich alle Winkel, die die Totalreflexionsbedingung erfüllen, im Lichtleiter aus und durchmischen sich. Für den messtechnischen Aufbau wird dazu eine lange Multimodafaser eingesetzt, da Lichtleitstäbe als Alternative eher für Beleuchtungsoptiken geeignet sind. Das Faserende und damit das dort vorliegende Strahlprofil konstanter Bestrahlungsstärke wird auf die Bildebene abgebildet. Das Facettenaugenkonzept nutzt zwei Mikrolinsenarrays um ein homogenes Strahlprofil auf der Bildebene zu erzeugen. Im Aufbau dieser Arbeit wird das Konzept mit einer Multimodafaser mit quadratischem Kern verwendet, da Lipp et al. [35, 263] gezeigt hat, dass das quadratische Abbild Vorteile bzgl. der Fokussierung besitzt.

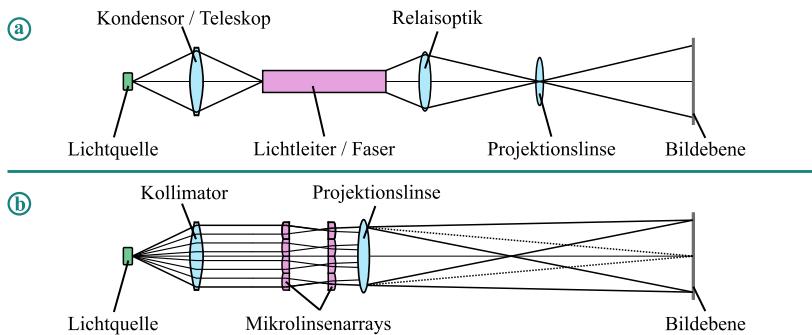


Abbildung 4.4: Schematische Darstellung von zwei optischen Konzepten zur Erzeugung eines Strahlprofils mit konstanter Bestrahlungsstärke mithilfe von Lichtleitern, wie z. B. Lichtleiterstäbe oder Multimodefasern über Totalreflexion (a) und einem Paar von Mikrolinsenarrays (b).

Lokale Bestrahlungsstärkespitzen oder Speckle treten bei beiden Konzepten zur Bestrahlung der Proben und jedem messtechnischen Aufbau auf und kön-

nen daher nur minimiert werden. Zur Einbeziehung dieser lokalen Bestrahlungsstärkespitzen bei der Bewertung der resultierenden SSW sind bereits unterschiedliche Korrekturfaktoren, wie der “Speckle Faktor” [26] oder der “Intensitäts Modulations Faktor” [35, 187]) abgeleitet worden. Da die Bestimmung bzw. Messung der Korrekturfaktoren jedoch stark von dem Detektor und seiner räumlichen Auflösung abhängt, sind die SSW bzw. ED₅₀ dieser Arbeit nicht direkt mit einem Korrekturfaktor verrechnet (Abs. 6.2). [9]

4.1.5 STRAHLFORMUNG FÜR ASYMMETRISCHE UND ELONGIERTE RETINALE BILDER

Dieser zweite Teil der Konzeptbeschreibung des messtechnischen Aufbaus thematisiert die Strahlformung der Außengeometrie des Strahlprofils, d. h. die Erzeugung von asymmetrischen bzw. elongierten, retinalen Bildern. Grundsätzlich sind elongierte Abbilder z. B. mit Zylinderlinsen und Prismen durch Streckung oder Stauchung in einer Achse oder durch ein Beschrneiden durch Blenden erzeugbar. Das in dieser Arbeit vorgestellte Konzept zur Erzeugung der Außengeometrie nutzt Blenden zur Beschneidung des bereits homogenisierten Strahlprofils (Abb. 4.5). Für eine Umsetzung muss die Ebene des Faserendes scharf auf eine Blendenebene und diese wiederum auf die Probenebene durch 4f Aufbauten abgebildet werden. Dieses Konzept wird durch den Autor erstmals in Ex-vivo Experimenten eingesetzt. [9]

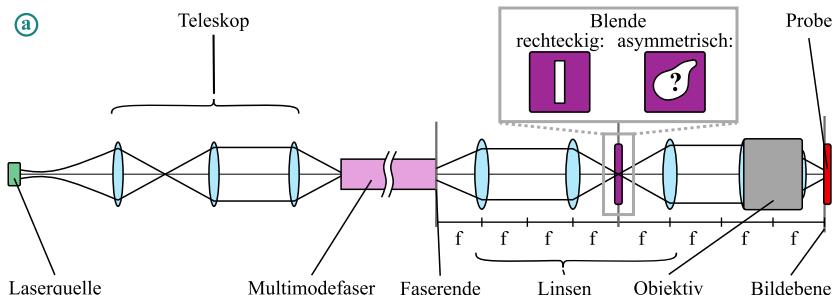


Abbildung 4.5: Schematische Darstellung des Konzeptes zur Homogenisierung des Laserstrahls durch eine Multimodefaser und Abbildung des Faserendes über 4f Aufbauten auf die Ebene der Blende und auf die Bildebene bzw. die Probenebene. Durch ein Austauschen der Geometrie der Blende lässt sich eine beliebige bzw. asymmetrische Außengeometrie auf der Probe erzeugen.

In dieser Arbeit wird anhand des Beispiels von quadratischen und rechteckigen, retinalen Bildern die Eignung dieses Konzepts für Ex-vivo Experimente aufgezeigt. Dazu sind im messtechnischen Aufbau zwei Schlitzblenden des Typs "VA100/M" (Thorlabs) und damit zwei Blendenebenen eingefügt (Abb. 4.2, zusätzlich hintereinander angeordnet im Vergleich zu der Konzeptdarstellung Abb. 4.5). Das Gesamtkonzept ist in der Lage, beliebige Außengeometrien durch die Fertigung geeigneter Blenden und Einsatz in der Blendenebene zu realisieren. Sollte ein Laserprodukt eine besondere Charakteristik bzgl. des retinalen Bildes besitzen, wie z. B. die starke Elongation der Laserstrahlung eines Lidarsensors mit Linienscan Architektur, kann diese Eigenschaft in Ex-vivo Experimenten gezielt untersucht werden. Im Aufbau ermöglicht die Verwendung von Blenden eine besonders hohe Flankensteilheit des Bestrahlungsstärkeprofils auf der Probe. Zudem erlauben die mechanischen Schlitzblenden eine schnelle Anpassung bzw. Justage an verschiedene Spotgrößen, was der größte Vorteil des Aufbaus ist, während gleichzeitig die Streuung aufgrund der optimierten Kanten der Schlitzblenden gering bleibt. Die exakte Positionierung der Blenden in der Blendenebene muss so nicht erneut justiert werden.

Konkret wird in dem messtechnischen Aufbau (Abb. 4.2) für die Strahlformung ein Teleskopaufbau mit den drei Linsen "LA1027-A-ML", "LA1509-A-ML" und "LA1951-A" (Thorlabs) zur Einkopplung in die Multimodefaser "FP150QMT-CUSTOM" (Thorlabs) verwendet. Die Quadratkernfaser (Kern: 150 µm) wird in unterschiedlichen Längen (Standard: 20 Meter oder 5 Meter) je nach Versuchsreihe verwendet. Nach der Homogenisierung durch die Faser wird der ausgekoppelte Strahl durch die Asphäre "ACL3026U-A" (Thorlabs) kollimiert. Für die Abbildung werden die plankonvexen Linsen "LA-1608-A" und "LA1131-A" (Thorlabs) mit der Brennweite von 75 mm und 50 mm im ersten und die Linsen "LA1509-A" (plan konvex) und "LB1676-A" (bikonvex) (Thorlabs) im zweiten 4f-Aufbau eingesetzt. Zur Umlenkung werden die beiden Spiegel 'PF10-03-P01' (Thorlabs) verwendet. Für die Abbildung auf die Probe wird das Objektiv 'LMH-5X-532' (Thorlabs) eingesetzt. [9]

4.1.6 CHARAKTERISIERUNG DES OPTISCHEN SCHÄDIGUNGSMESSAUFBaus

Bestrahlungsstärkeverteilung / retinales Bild Die Charakterisierung des Expositionsszenarios beinhaltet die Aufnahme der Spotgeometrie bzw. der

Bestrahlungsstärkeverteilung, da diese elongiert bzw. rechteckig und mit besonderer Definition durch den messtechnischen Aufbau erzeugt werden soll. Dazu wird die Kamera ‘‘LaserCam-HR II - 1/2’’ (Coherent, Inc., Santa Clara, CA, USA) verwendet. Damit werden aus 20 Grauwertbildern bzw. Einzelpulsaufnahmen die in den Abb. 4.6, 4.7, 4.8 und 4.9 dargestellten Messwerte als Mittelwerte erzeugt. Die Messung erfolgt exakt in der Probenebene bei Anwesenheit des optischen Glases. Die Spotgrößen in Tab. 4.3 werden mit den Herstellerangaben zur Pixelgröße in Höhe von 4,6 µm berechnet.

Tabelle 4.3: Darstellung der vier, rechteckigen und quadratischen Spotgeometrien, die als Expositionsszenario bei den Ex-vivo Experimenten in dieser Arbeit gewählt werden.

Nr.	Dimension x (µm) (Zielwert)	Dimension y (µm) (Zielwert)	Seitenverhältnis	Fläche (mm ²)
1	317,4 (320)	317,4 (320)	1:1	0,10074
2	282,9 (280)	282,9 (280)	1:1	0,08003
3	282,9 (280)	75,9 (70)	4:1	0,02147
4	144,9 (140)	147,2 (140)	1:1	0,02133

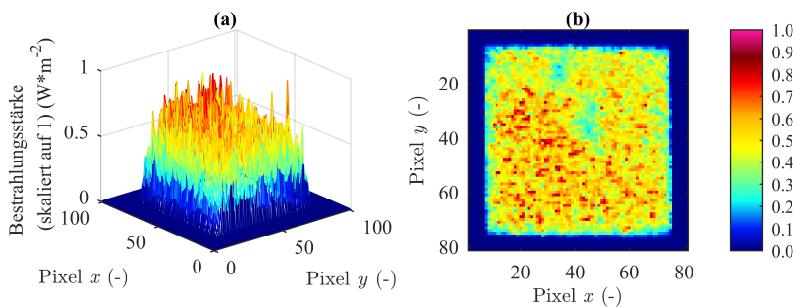


Abbildung 4.6: Bestrahlungsstärkeverteilung des Expositionsszenarios mit der Spotgröße 320 µm auf 320 µm in dreidimensionaler (a) und zweidimensionaler Darstellung (b).

Spektrale Analyse Mit dem kalibrierten Spektrometer ‘‘Flame S’’ (Ocean Insight; Orlando, FL, USA) wird die Peakwellenlänge des frequenz-verdoppelten Nd:YAG Schädigungslasers zu 532,46 nm in der Probenebene bestimmt (Messdaten im Anhang A.11 in Tab. A.4).

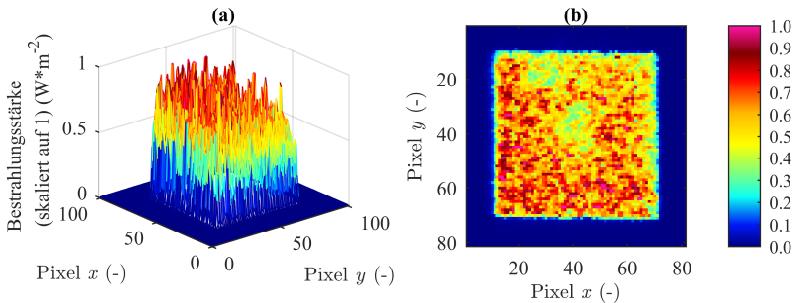


Abbildung 4.7: Bestrahlungsstärkeverteilung des Expositionsszenarios mit der Spotgröße 280 µm auf 280 µm in dreidimensionaler (a) und zweidimensionaler Darstellung (b).

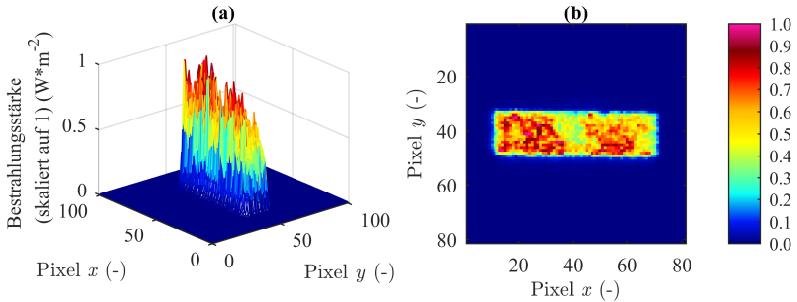


Abbildung 4.8: Bestrahlungsstärkeverteilung des Expositionsszenarios mit der Spotgröße 280 µm auf 70 µm in dreidimensionaler (a) und zweidimensionaler Darstellung (b).

Pulsstabilität Hinsichtlich der Pulsstabilität wird sowohl die Pulsenegie wie auch die Pulsperiodendauer des messtechnischen Aufbaus betrachtet. Der Schädigungslaser ist für kontinuierliches Pulsen ausgelegt, weshalb für eine genügende Pulsenegiestabilität die mechanische Blende eingesetzt wird. Pro Messpunkt bzw. ausgesendetem Pulspaket sollte die Pulsenegie stabil sein, da aus den Messwerten der In-line Messung ein Mittelwert für die Auswertung gebildet wird und einzelne Energiespitzen zu erhöhtem Schädigungspotential führen. Wie in Tab. 4.4 dargestellt, werden in den Experimenten zwischen 5–40 Pulse zu Beginn des Pulspaketes für jeden Messpunkt abgeschnitten. Dies liegt daran, da sich die Pulsenegie des Schädigungslasers erst nach ein paar Pulsen

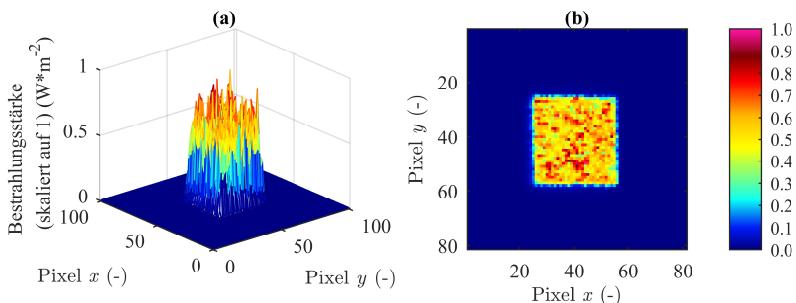


Abbildung 4.9: Bestrahlungsstärkeverteilung des Expositionsszenarios mit der Spotgröße 140 µm auf 140 µm in dreidimensionaler (a) und zweidimensionaler Darstellung (b).

einem Zielwert annähert. In Tab. 4.4 sind zudem alle Bestrahlungsszenarien (Pulsanzahl: 1, 100, 1000) dieser Arbeit dargestellt.

Tabelle 4.4: Bestrahlungsszenarien der die Ex-vivo Experimente mit der Anzahl applizierter und abgeschnittener Pulse bei Verwendung der mechanischen Blende. Die Blende minimiert die Fluktuationen der Pulsnnergie aufgrund der transienten bzw. instabilen Prozesse des Schädigungslasers, weshalb die ersten 5–40 Pulse je nach Szenario abgeschnitten werden.

Szenario	Applizierte Pulse (-)	Dauer Pulspaket (s)	Abgeschnittene Pulse (-)	Dauer abg. Pulse (s)
Einzelpuls	1	$2,23 \cdot 10^{-9}$	5	0,2
Multipulse	100	5,0	40	1,95
Multipulse*	1000*	50*	40*	1,95*

* nur 280 µm x 70 µm Spotgröße

Mit Verwendung der mechanischen Blende verbessert sich die Pulsnegativstabilität auf eine Standardabweichung von maximal $\pm 2,07\%$ sowie eine maximale Energieabweichung von 4,92 % (Messreihe aus 8 Pulspaketen je 100 Pulsen; Anhang A.11 und Tab. A.5). Bzgl. der Pulspausen wird die Abweichung von der festgelegten PRF von 20 Hz für die Versuche bestimmt. Die im Anhang A.11 weiterführend beschriebenen Messungen ergeben eine Standardabweichung der Pulspausendauer von 0,0083 % sowie eine maximale Abweichung der Pulspausen von 0,018 % (Messreihe aus 8 Pulspaketen je 100 Pulsen, Tab. A.5) bei einer Pulspause von 50 ms. Hinsichtlich der Lang-

zeitstabilität zeigte der Laser über vier Stunden keine Auffälligkeiten. Da eine Messung je Messpunkt erfolgt, ist dies für eine Charakterisierung ausreichend.

Pulsdauermessung Die Pulsdauer des messtechnischen Schädigungsaufbaus wird mit der schnellen Photodiode “DET025AL/M” (Thorlabs) und dem kalibrierten Oszilloskop “HDO9404-MS” (Teledyne LeCroy, Chestnut Ridge, New York, USA) zu einem Mittelwert von 2,23 ns mit einer Standardabweichung von 39,26 ps bestimmt (Anhang A.11 und Tab. A.6).

In-Line Pulsenegriemessung Zur korrekten In-Line Messung der Pulsenegie in dem Pfad der Bestrahlung (Probenpfad) im Vergleich zum Messpfad wird ein Faktor bestimmt und die Ergebnisse damit verrechnet (Anhang A.11). Während der Bestrahlung der Proben entspricht die Pulsenegie in dem Probenpfad dem 0,8747-fachen der Messung im Messpfad bei der In-Line Messung.

4.2 SIMULATION UND THERMISCHE MODELLIERUNG

Für die Erweiterung der bekannten, simulativen Methoden zur Bestimmung von retinalen SSW muss ein Augenmodell und der Prozess zur Simulation der SSW validiert werden. Eine Validierung ist benötigt, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse in Bezug auf bestehende, experimentelle und simulative Daten zu besitzen. In dieser Arbeit wird daher auf ein bereits gegen Daten von NHP In-vivo Experimenten validiertes Modell zurückgegriffen und dieses Modell erweitert, um asymmetrische Geometrien zu untersuchen. Dazu wird das Modell “Seibersdorf Laboratories Model (SLM)” (Seibersdorf Labor GmbH, Seibersdorf, Österreich) verwendet, das von Jean und Schulmeister [15, 41] publiziert wurde. Das SLM und der Prozess zur Berechnung der SSW ist für zirkuläre Spotgeometrien gegen SSW von NHP In-vivo Experimenten validiert [41] (253 experimentelle ED₅₀ aus 31 Einzelstudien). Als Modell wird das SLM herangezogen, da es ein stark fortgeschrittenes, validiertes Augenmodell ist, das durch zahlreiche Publikationen in der Wissenschaft, bspw. in Gremien der Lasersicherheit, anerkannt ist. [8, 15, 41, 54, 186, 269] Aus dem SLM wird in dieser Arbeit, das als “3D Modell” bezeichnete Augenmodell abgeleitet und validiert.

4.2.1 VALIDIERTES, RETINALES SCHICHTMODELL

Zunächst wird vom Seibersdorf Laboratories Model (SLM) die Propagation der Laserstrahlung durch das gesamte Auge angenommen, in dem das Bestrahlungsszenario als Gaußstrahl mit einer Divergenz definiert wird. Mithilfe von Matritzenrechnung wird daraus im SLM die retinale Bildgröße bzw. der Spotdurchmesser d_{spot} berechnet, indem dafür ein LeGrand Augenmodell eines entspannten, menschlichen Auges angenommen und die zugehörigen Matrizen verwendet werden.⁴ Danach wird die Menge der Strahlungsenergie auf der Retina nach der Propagation durch die vier Hauptbestandteile des dioptrischen Apparats bestimmt. Die Strahlungsenergie auf der Retina ist abhängig von der individuellen Absorption der Hauptbestandteile in Abhängigkeit der Wellenlänge λ und der intraokularen Streuung, die wiederum durch den Laserstrahldurchmesser beeinflusst wird. [242, 270] Jean und Schulmeister leiten dafür die effektive Transmittanz T_{eff} für die thermische Modellierung mit

$$T_{\text{eff}}(\lambda, d_{\text{spot}}) = T_{\text{total}} \left(1 - \frac{1}{2} \exp\left(-\frac{\lambda}{883 \text{ nm}}\right) \exp\left(-\frac{d_{\text{spot}}}{600 \mu\text{m}}\right) \right) \quad (4.1)$$

ab. In Gl. 4.1 stehen die beiden exponentiellen Terme separat für die Abhängigkeit von dem retinalen Spottdurchmesser d_{spot} und der Wellenlänge λ . Das SLM kann damit das Expositionsszenario (Wellenlänge λ , Pulsdauer τ , retinaler Spottdurchmesser d_{spot} , Einzelpulse (Standard) oder Multipulse mit Pulsanzahl N und PRF) an der Retina vollständig definieren.

Das SLM enthält ein homogenes, retinales Schichtmodell (Abb. 4.10), das auf der Absorption des einfallenden, monochromatischen Lichts in den jeweiligen, relevanten Schichten der Retina beruht. Die Schichtstruktur der Retina ist daher in ein absorptionsbasiertes Schichtmodell (Abb. 4.10) überführt worden, von der die HFS, der pigmentierte Teil des RPE und die CHO für die Absorption verantwortlich sind. Das liegt daran, dass die HFS Makulapigmente, das pigmentierte RPE Melanin und die CHO Melanin und Blut als Pigmente enthält (Anhang A.12; Tab. A.7). Deshalb werden diese drei Schichten in dem Modell als Wärmequelle definiert, von dem das pigmentierte RPE den größten

⁴ Für NHP werden die vier Hauptbestandteile des dioptrischen Apparats (Cornea, Augenkammern, Linse, Glaskörper) des LeGrand Augenmodells mit einer Brennweite von $f_{\text{Auge}} = 16,68 \text{ mm}$ beim Menschen mit dem Faktor 0,8 kleiner skaliert. [8, 119]

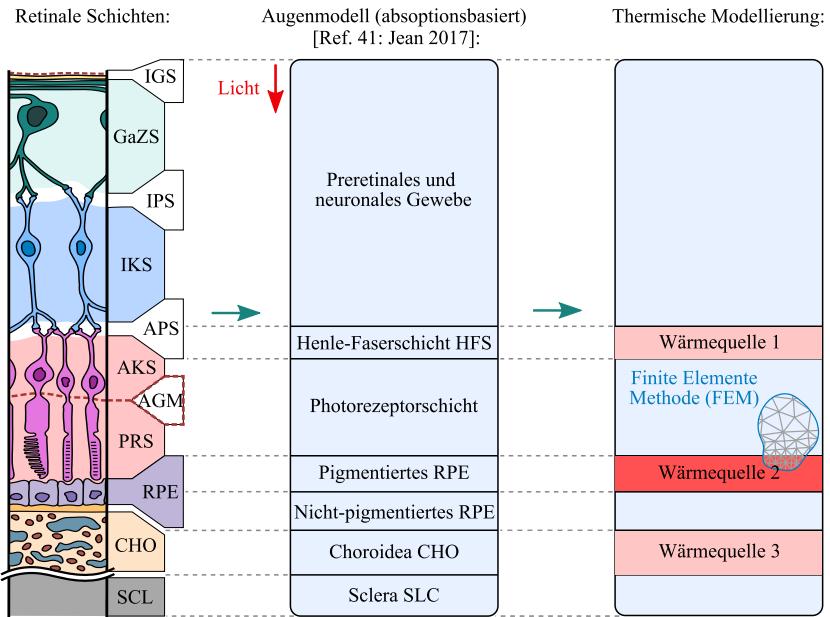


Abbildung 4.10: Diese Arbeit nutzt das retinale Schichtmodell von Jean und Schulmeister (SLM) [41], das ein homogenes, absorptionsbasiertes Modell ist. Die Grafik zeigt die Überführung der retinalen Schichten in das retinale Schichtmodell und die Eigenschaften zur thermischen Modellierung. In der HFS, der CHO und dem pigmentierten RPE sind Pigmente enthalten, weshalb diese drei Schichten als Wärmequelle in der FEM-Simulation modelliert werden.

Anteil absorbiert. Dem SLM betreffende, weiterführende Erläuterungen und Parameter sind dem Anhang Anhang A.12 bzw. diesen Publikationen [41, 54] zu entnehmen und für diese Arbeit gültig, sofern die getätigten Änderungen aus Abs. (4.2.3) nicht relevant sind. D. h. um asymmetrische, retinale Bilder zu erzeugen sind Änderungen nötig, der validierte Prozess zur Bestimmung von SSW des SLM wird weiterhin angewendet.

4.2.2 MODELLIERUNG DES RETINALEN SCHADENS

Der validierte Prozess zur Modellierung von thermischem, retinalen Schaden ist ein dreischrittiger Prozess (Abb. 4.11), wobei die thermische Modellierung

in der Software ‘‘COMSOL’’ (Version 6.0, Comsol Multiphysics GmbH, Goettingen, Deutschland) durchgefürt wird. Mit dieser Software wird das retinale Schichtmodell hinsichtlich des Expositionsszenarios aufgebaut. Der Anteil der in den Schichten absorbierten Strahlungsenergie wird direkt in thermische Energie durch VR oder IC umgewandelt (Abs. 2.1.2) und stellt damit im Modell die Wärmequelle $Q(x,y,z,t)$ dar. D. h. in dem biologischen Gewebe kann anhand von Gl. 2.8 die biologische Wärmeleitungsgleichung

$$k_{\text{leit}} \nabla^2 T + Q(x,y,z,t) + Q_{\text{bio}} = \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t}, \quad (4.2)$$

aufgestellt werden, wobei die biologische Wärmequelle $Q_{\text{bio}} \approx 0 \text{ J}$ für die aus dem Gewebe abfließenden oder zufließende Wärme steht. In Abs. 2.1.2 ist bereits erläutert, warum die Wärmequelle Q_{bio} und die Durchblutung vernachlässigt werden kann. $Q(x,y,z,t)$ steht für die zeitabhängige Wärmequelle und ist der primäre Energieeintrag ins Gewebe, der zu der Schädigung führt. Alle Parameter und thermische Eigenschaften sind im Anhang A.12 beschrieben.

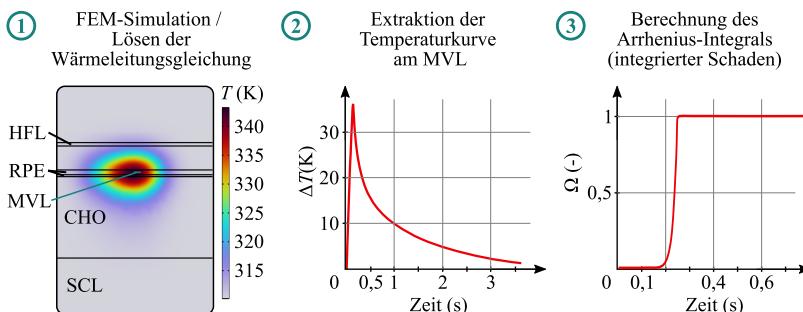


Abbildung 4.11: Darstellung der drei Prozessschritte zur Simulierung eines thermischen, retinalen SSW mit dem retinalen Schichtmodell. Zu Beginn wird die Wärmeleitungsgleichung in einer FEM-Simulation gelöst. Zweitens wird das damit berechnete Temperaturverhalten ΔT am MVL aus der RPE-Schicht des Schichtmodells extrahiert. Die MVL entspricht dem restriktivsten Volumenelement und ist eine Scheibe mit einem Durchmesser von $20 \mu\text{m}$. Drittens wird der SSW mit dem Arrhenius-Modell (Gl. 2.13) für das Temperaturverhalten ΔT berechnet.

Fenite Elemente Methode In dem ersten Prozessschritt (Abb. 4.11 (1)) wird die Wärmeleitungsgleichung (4.2) numerisch mithilfe einer FEM-Simulation gelöst. Dazu wird eine Fenite-Elemente-Gre der Tetraeder von $5 \mu\text{m}$ im RPE

als Standard gewählt. [41] Hinsichtlich der Dauer und der Auflösung müssen die Zeitschritte der Simulation die Pulsdauer τ und zusätzlich die Abkühlzeit abdecken, da jede Temperaturerhöhung zur thermischen Schädigung beiträgt. Das Ergebnis ist das retinale Schichtmodell als Geometrie mit berechneter, zeitlicher Wärmeverteilung an jedem Punkt, was schematisch in (Abb. 4.11 (1)) als Wärmeverteilung zu einem Zeitpunkt dargestellt ist. [8, 41, 47]

Extraktion der Temperaturkurve Danach wird über die dreidimensionale MVL-Suche das restriktivste Volumenelement bzw. die MVL in der Geometrie gesucht und das Temperaturverhalten extrahiert. Die Wahl von Jean und Schulmeister für die MVL ist eine Scheibe mit dem Durchmesser von $20\text{ }\mu\text{m}$ für Menschen und $50\text{ }\mu\text{m}$ bei NHP. D. h. es wird nach dem restriktivsten Fall bzgl. der Schädigung im Szenario und im Schichtmodell gesucht. [8, 41, 47]

Arrhenius-Modell Unter der Verwendung des in den Grundlagen in Gl. 2.13 vorgestellten Arrhenius-Modells wird in dieser Arbeit der thermische, retinale Schaden modelliert. Das bedeutet, das im dritten Schritt das Temperaturverhalten in das Arrhenius-Integral eingesetzt wird. Dieses Integral bzw. die Arrheniusgleichung 2.13 wird durch ein iteratives Skalieren des Temperaturverhaltens gelöst, sodass das Integral $\Omega = 1$. Das impliziert die Bedingung

$$\Omega \geq 1 \equiv \text{Schaden} \quad (4.3)$$

für alle Punkte in der MVL-Scheibe. [9] Alle verwendeten Parameter der Arrheniuskinetik sind im Anhang A.12 bzw. Tab. A.8 enthalten. Die für die Schadensbedingung 4.3 nötige Pulsennergie E_{Puls} der Laserstrahlung im Sinne der totalen intraokularen Energie wird als SSW bzw. simulierter ED₅₀ als Ergebnis ausgegeben. Die Größe der totalen intraokularen Energie entspricht dann genau der Menge an Strahlungsenergie, die nötig ist um eine MVL mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % zu erzeugen. [8] Dadurch ist die simulierte ED₅₀ mit experimentell bestimmter ED₅₀ vergleichbar. Im Gewebe korrespondiert ein Wert von $\Omega = 1$ makroskopisch mit dem Zustand, dass 63 % Proteine denaturiert sind (Beschreibung über die Ratengleichung (2.12) bzw. die Konzentration der denaturierten Proteine $c_{\text{Pro}}(t)$). [8] Dies wird als SSW anerkannt [15] und bedeutet

$$c_{\text{Pro}}(t) = 1 - \exp(-\Omega(t)). \quad (4.4)$$

Daher ist es mit dem SLM möglich, „quantitative Vorhersagen von Schwellwerten für Netzhautverletzungen sowie für die Risikoanalyse von Laserprodukten“ [41] zu treffen. [8, 9, 15, 41, 47, 54, 64, 269]

4.2.3 AUFBAU DES AUGENMODELLS “3D MODELL”

Modellierung von asymmetrischen retinalen Bildern Grundsätzlich baut das SLM die Schichtmodell aus Quadern bestimmter Dicke je retinaler Schicht auf und erzeugt darin Wärmequellen in der gewünschten Form. Da das SLM kreissymmetrische retinale Bilder untersuchen kann, nutzt es für den Geometrieaufbau Rotationsachsensymmetrie. Kotzur et al. [8] entwickelten das SLM weiter für elongierte retinale Bilder und nutzten Achsensymmetrie. Bei der in dieser Arbeit angestrebte Asymmetrie bedeutet dies jedoch einen kompletten Verzicht auf die Nutzung von Symmetrie und dadurch eine erhebliche Erhöhung der Rechenleistung, da wesentlich mehr Elemente und DGL bei der FEM-Simulation berechnet werden.

Da in das SLM die Eingangsparameter zum Bestrahlungsszenario über einen kreisförmigen Gaußstrahl eingehen, muss der Prozess für den Aufbau einer Wärmequelle mit asymmetrischer Geometrie im Gewebe verändert werden. Im 3D Modell wird daher das retinale Bild direkt in Form einer Matrixdatei, die Bestrahlungsstärkeinformationen in Form von Pixeln enthält, definiert. Dies hat den Vorteil, dass z. B. aus Strahlberechnungsprogrammen oder Simulationen erzeugte, retinale Bilder von Laserprodukten mit dem 3D Modell hinsichtlich des SSW untersucht werden können. Dieser Schritt impliziert, dass das 3D Modell den retinalen Spotdurchmesser d_{spot} nicht aus dem LeGrand Augenmodell berechnet, sondern ein maximaler, die Geometrie umschließender, retinaler Spotdurchmesser eines Kreises definiert wird ($d_{\text{spot}} = d_{\text{spot,max}}$). Dies bedeutet für die weitere Berechnung, dass eine restriktive Annahme im Sinne der Lasersicherheit getroffen wird, was mit der Berechnung der effektiven Transmission T_{eff} aus Gl. (4.1) zusammenhängt. T_{eff} nimmt nach Gl. (4.1) zu oder bleibt gleich groß in dem Fall, sofern ein maximaler Spotdurchmesser für das asymmetrisch oder beliebig geformte, retinale Bild gewählt wird. Der simulierte ED₅₀ in diesem Fall ist daher kleiner oder gleich groß.

Verschiedene Skripte werden vor der Ausführung des 3D-Modells verwendet, um retinale Bilder als pixelbasierte Informationen zu erzeugen. Unter der

Verwendung einer internen Interpolation der Modellierungssoftware für die pixelbasierten Informationen des retinalen Bilds wird im 3D Modell automatisch die Wärmequelle mit der Bestrahlungsstärkeverteilung erzeugt. Die interne Einstellung für die Interpolation in “COMSOL” ist “linear”.

Aufgrund der Wärmeleitung im Schichtmodell muss je nach Expositionsszenario bzw. Pulsdauer τ , die Breite der einzelnen Schichten im Schichtmodell angepasst werden, sodass an den Rändern die Temperaturerhöhung nicht größer als 5 % ist. Daher besitzt das Schichtmodell einen zusätzlichen, äußeren Bereich um die Wärmequelle herum, in die die Wärme über Konduktion geleitet wird, was von der Pulsdauer τ und Größe des Spottdurchmessers d_{spot} abhängig ist und dessen Abmessungen speziell im 3D Modell angepasst werden.

Schadenskriterium und MVL-Suche Die MVL-Suche besitzt beim 3D Modell mehr Variablen gegenüber der Modellierung mit dem SLM, da bei einem symmetrischen, retinalen Bild mindestens eine Koordinate aufgrund der Symmetrie definiert ist. Die notwendige Rechenleistung erhöht sich für den MVL-Suchalgorithmus daher bei einer dreidimensionalen Suche beim 3D Modell. Für das 3D Modell wird daher ein Algorithmus verwendet. Dafür bietet sich grundsätzlich die Suche nach dem Ort der maximalen Temperaturerhöhung in der Geometrie mit berechneter, zeitlicher Wärmeverteilung an jedem Punkt an, um dann an diesem Ort die Temperaturerhöhung zu extrahieren (Abb. 4.11 (2)). Dies ist jedoch rechenaufwändig, weshalb in dieser Arbeit ein internes Schadensmodell der Modellierungssoftware basierend auf dem Arrhenius-Modell gemeinsam mit einem Auswertealgorithmus in “MATLAB” (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) genutzt wird. Der Auswertealgorithmus mit dem internen Schadensmodell sucht den Ort der maximalen Temperaturerhöhung oder als Standardmethode dieser Arbeit direkt den Ort des maximalen Schadens. [54]

Parameterbereich und Limitierungen Das 3D Modell besitzt hinsichtlich der thermischen Modellierung den in Tab. 4.5 dargestellten Scope bzw. Eingabe- und Ausgabeparameterbereich. Die Pulsdauer τ des simulierten Einzelpulses ist nur in einem Bereich zwischen 100 μs –10 s validiert und sinnvoll. [8,41] Unterhalb dieses Bereichs bzw. unterhalb der thermischen Relaxationszeit τ_{th} , die sich etwa im einstelligen Mikrosekundenbereich befindet (Abs. 2.3), kann es zu Mikrokavitationseffekten bzw. thermomechanischem

Schädigungsprozessen kommen, die durch die thermische Modellierung nicht abgebildet werden können. [25, 101, 128] D. h. in der Realität verursachen Mikrosekundenpulse oder Pulse geringerer Pulsdauer lokale Temperaturspitzen an den Melanosomen. Da das 3D Modell ein homogenes Schichtmodell ist und nur einen Term für den Absorptionskoeffizient pro Schicht besitzt, sind diese Pulsdauern schwierig zu modellieren und die resultierenden Ergebnisse nicht aussagekräftig. Die obere Grenze der Pulsdauer wird wiederum durch die Bewegung des Auges auf 10 s begrenzt⁵. [8, 11, 41]

Tabelle 4.5: Eingabe- und Ausgabeparameterbereich des 3D Modells sowie weitere Aspekte bei der Simulation von thermischen, retinalen SSW, für den das SLM validiert ist. Die hier dargestellten Ausgabeparameter sind auf die wichtigsten reduziert. Grundsätzlich sind alle Simulationsparameter ausgabefähig.

Eingabeparameter	Wert / Bereich	Erläuterung
Wellenlängenbereich λ	400–1400 nm	Spektrum: VIS + NIR
Einzelpulsdauer τ	100 μ s–10 s	Oberhalb der thermischen Relaxationszeit τ_{th}
Retinaler Spotdurchmesser d_{spot} bzw. Bildgröße B	80 μ m–2,5 mm	Minimal: Aufgrund Homogenität und intraokularer Streuung nicht sinnvoll unterhalb 80 μ m Maximal: Keine harte Einschränkung, Bild muss durch 7 mm Pupille auf die Retina treffen
Aspekt	Beschreibung	
Laserquelle	monochromatisch + kohärent oder zusammensetbar aus mehreren Laserquellen	
Expositionsszenario	Einzelpuls oder Mehrfachpuls (Nur aufgrund Rechenaufwand begrenzt)	
Modell	Simulation von SSW für den Menschen und NHP möglich	
Ausgabeparameter	Einheit	Erläuterung
Temperaturerhöhung	K	Array der Temperaturerhöhung in Simulationsschrittweite / Temperaturkurve nutzbar für Superposition bei Multipulsen
Simulierte ED ₅₀	μ J	Entspricht der totalen, intraokularen Energie

Der minimale Spotdurchmesser d_{spot} beim 3D-Modell ist 80 μ m, was einer Strahldivergenz von 5 mrad entspricht. Dies korreliert mit der Tatsache, dass sich bei Messungen an NHP zeigen lässt, dass die SSW für Laserquellen kleiner als 5 mrad zu konstanten Energiewerten konvergieren. [170, 175, 177]

⁵ Die Lasersicherheitsnorm sieht den Knickpunkt T_2 für eine maximale Bestrahlungsdauer von 10 s für eine Berechnung vor, da bei längeren Bestrahlungsdauern die Gefahr für eine thermische Schädigung nicht mehr zu nimmt. [11, 195]

Pulsfolgen und Superposition Die bisherigen Beschreibungen beinhalten eine Simulation eines Einzelpulses. Multipulsszenarien mit Pulsfolgen sind jedoch speziell bei den betrachteten Beispielen dieser Arbeit vorliegend. Grundsätzlich kann mit genügend Rechenaufwand die Wärmeleitungsgleichung in der Geometrie durch die Simulationssoftware mit zeitlich, variabler Wärmequelle, also mehreren hintereinander folgenden Pulsen, gelöst werden. Eine weitere Methode Pulsfolgen zu modellieren ist die Superposition der Temperaturkurven eines Einzelpulsszenarios und das Einsetzen dieser superpositionierten Temperaturkurve in das Arrhenius-Modell (2.13). Dies ist eine effektivere Lösung aufgrund der geringeren Berechnungszeit. Da in dieser Arbeit der Term Q_{bio} (Konvektionsstrom der Blutgefäße) in der biologischen Wärmeleitungsgleichung (4.2) vernachlässigt wird, liegt eine lineare partielle DGL vor. Daher handelt es sich um ein lineares System und es gilt das Superpositionsprinzip, d.h. der Lösungsraum besitzt die Überlagerungseigenschaft: Wenn Lösungen der DGL mit identischen Randbedingungen existieren, ist auch jede lineare Kombination dieser Lösungen eine Lösung der DGL. In dieser Form führt eine doppelt so große Laserleistung zu einer doppelt so großen Temperaturrehöhung bzw. es liegt ein linearer Zusammenhang vor und eine Superposition der Temperaturkurven ist möglich. Der SSW besitzt allerdings keinen linearen Zusammenhang mit einer doppelten Laserleistung, dieser muss mit dem Arrhenius-Modell (2.13) berechnet werden. Das Resultat der Modellierung ist die totale intraokulare Energie des gesamten Pulszugs.

4.2.4 VALIDIERUNG UND CHARAKTERISIERUNG DES THERMISCHEN AUGENMODELLS

ABWEICHUNGEN ZU BESTEHENDEN AUGENMODELLEN

Das 3D Modell wird gegenüber dem SLM und dem Modell nach Kotzur et al. [8] hinsichtlich der ED₅₀ validiert (Abb. A.12). Das Modell nach Kotzur et al. [8] ist ebenfalls eine Weiterentwicklung des SLM und ermöglicht die Simulation von symmetrischen, elongierten Gauß-, Rechteckprofilen und Strahlprofilen konstanter Bestrahlungsstärke. Es wird im Folgenden als "M. Kotzur" bezeichnet. Für die Validierung werden 52 Fälle kreissymmetrischer Expositionsszenarien (Wellenlänge $\lambda = 400\text{--}1350\text{ nm}$; Spotdurchmesser $d_{\text{spot}} = 80\text{--}320\text{ }\mu\text{m}$) mit Top-Hat und Gauß-Strahlprofil herangezogen. Das 3D Mo-

dell besitzt dabei eine mittlere Abweichung von $-0,09 \pm 1,06\%$ gegenüber dem SLM hinsichtlich der ED₅₀ und eine mittlere Abweichung der maximalen Temperatur von $-0,02 \pm 0,13\%$. Im Bezug zum M. Kotzur liegt eine Abweichung für die kreissymmetrischen Fälle für die ED₅₀ von $0,04 \pm 0,92\%$ vor.

EINFLUSS VERSCHIEDENER SIMULATIONSPARAMETER

Zeitliche Schrittweite Hinsichtlich der Abtastrate pro Puls bzw. der zeitlichen Schrittweite der FEM-Simulation sind die Abhängigkeiten in Abb. 4.12 für alle drei Modelle im Vergleich dargestellt. Dafür wird das Expositionsszenario (Pulsdauer $\tau = 1 \cdot 10^{-4}$, Wellenlänge $\lambda = 530$ nm, Top Hat Strahldurchmesser $d_{\text{spot}} = 80$ μm) mit variabler Schrittzahl pro Puls berechnet. Ab 13 Schritten pro Puls und einer geringeren Abtastung fällt eine zunehmende Abweichung des 3D Modells hinsichtlich des simulierten ED₅₀ auf. Grundsätzlich gilt, je kleiner die Schrittweite ist, desto größer ist im Trend die Berechnungszeit aller Modelle. Unterhalb von zehn Zeitschritten pro Puls setzt die Software der FEM-Simulation in bestimmten Szenarien automatisch Zwischenschritte.

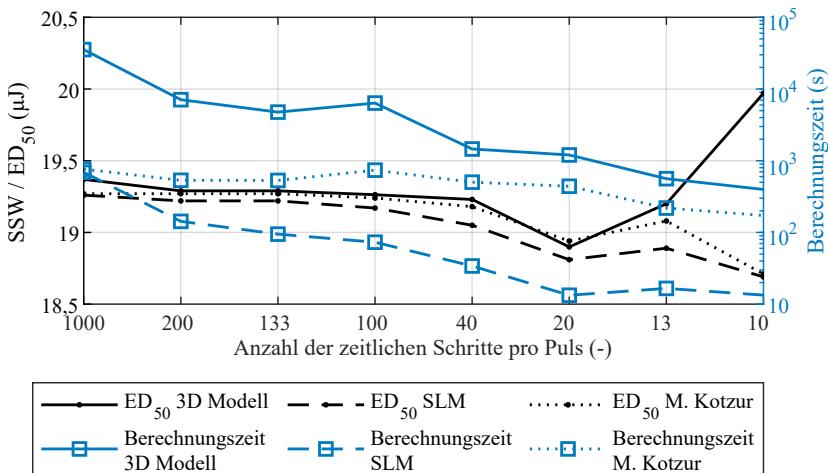


Abbildung 4.12: Gegenüberstellung der berechneten ED₅₀ des 3D Modells in Abhängigkeit der zeitlichen Schrittweite der FEM-Simulation im Vergleich zum SLM und M. Kotzur. Für jeden Fall ist zusätzlich die Berechnungszeit in blau mit Quadraten dargestellt.

Generell ist es aufgrund von höherer Ungenauigkeit nicht vorteilhaft die kurzen Pulsdauern im Mikro- und Millisekundenbereich und die langen Pulsdauern bei der Erwärmung mit weniger als zehn Schritten abzutasten. Da das 3D Modell keine Symmetriebedingungen nutzt, ist die Berechnungszeit in allen Fällen wesentlich höher als bei den anderen Modellen, was anhand der Kurven der Berechnungszeit mit logarithmischer Achse in Abb. 4.12 ersichtlich ist. Es muss daher je nach Szenario ein Kompromiss zwischen zeitlicher Schrittweite und Berechnungszeit getroffen werden.

Größe der Fenite Elemente Im 3D Modell kann die Größe der Fenite Elemente im RPE variiert werden (Standardgröße 3D Modell und SLM: 5 µm). Für die Untersuchungen bzgl. der Größe der Fenite Elemente wird das selbe, kreis-symmetrische Expositionsszenario (zeitliche Schrittweite $t = 5 \cdot 10^{-6}$ s) wie bei der vorangegangenen Untersuchung der zeitlichen Schrittweite verwendet. In Abb. 4.13 sind die Ergebnisse darstellt. Je kleiner die Tetraeder gewählt sind, d. h. je mehr Gleichungen die Software lösen muss, desto größer ist die Berechnungszeit der verschiedenen Fälle. Eine Abweichung des simulierten ED₅₀ von der Referenz (SLM mit 5 µm Größe) ergibt sich in dem betrachteten Bereich von 0,22 bis maximal 3,02 %. Die betrachteten Fälle zeigen eindeutig auf, dass in diesem Kontext ebenfalls ein Kompromiss zwischen räumlicher Auflösung bzw. Größe der Tetraeder und der Berechnungszeit getroffen werden muss.

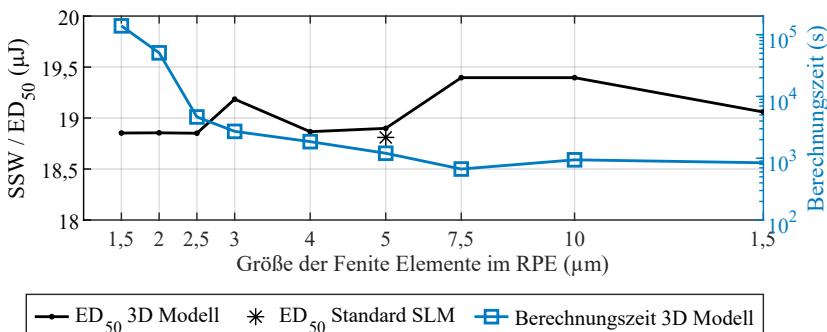


Abbildung 4.13: Abhängigkeit des simulierten ED₅₀ und der Berechnungszeit von der Größe der Fenite Elemente in der RPE-Schicht. Der Standardparameter ist hierbei 5 µm, weshalb hierfür die Referenz des SLM an der Stelle eingezeichnet ist.

Die Standardgröße mit $5\text{ }\mu\text{m}$ stellt eine ausreichend fein aufgelöste Größe mit geringer Abweichung dar und wird zudem als angenommener Standard des SLM für diese Arbeit verwendet.

Berechnungszeit Die Berechnungszeit hängt im wesentlichen von der zeitlichen Schrittweite, der Größe der Finite Elemente und dem Spotdurchmesser $d_{\text{spot},\text{max}}$ bzw. der Abmessungen der retinalen Geometrie ab. Je größer der Spotdurchmesser $d_{\text{spot},\text{max}}$ ist, desto wesentlich länger ist die benötigte Berechnungszeit. Auf einem Simulation-Desktop-Computer sind während der Erstellung dieser Arbeit maximale Spotdurchmesser mit einer Größe von $640\text{ }\mu\text{m}$ berechenbar. Hierbei dauerte eine Simulation eines Bestrahlungsfalls bis zu mehreren Tagen. Die Option des Upgrades auf einen hochperformanten Großrechner besteht mit dem Simulationsprozess und der Software und ermöglicht dadurch die Simulation von größeren, retinalen Bildern und eine wesentliche Verkürzung der Berechnungszeit.

MVL-Suche Ferner wird mit Bezug auf die Berechnungszeit die Art des MVL-Algorithmuses für diese Arbeit ausgewählt: In einem Dreiervergleich zwischen den genannten Optionen aus Abs. 4.2.3 besteht ungefähr ein Unterschied hinsichtlich der Berechnungszeit von Faktor 2–10, weshalb sich der zeitlich schnellste MVL-Algorithmus mit der Suche über das Schadensmodell der Software und der Suche nach dem maximalen Schaden etabliert hat.

Definition des Spotdurchmessers Für das 3D Modell ist eine restriktive Annahme für die Definition des Spotdurchmessers (Abs. 4.2.3; $d_{\text{spot}} = d_{\text{spot},\text{max}}$) getroffen. Dies könnte sich in dem Fakt widerspiegeln, dass die SSW möglicherweise in extrem elongierten Fällen zu niedrig bestimmt werden. Dieser Trend ist bei der Betrachtung von über 50 Vergleichsfällen sichtbar, wenn die Resultate direkt mit dem M. Kotzur in elongierten, symmetrischen Fällen verglichen werden. Je größer die Elongation des retinalen Bildes ist, desto größer ist die Abweichung vom M. Kotzur und desto restriktiver ist der mit dem 3D Modell bestimmte SSW. Diesbezüglich ist zu erwähnen, dass die Gleichung für die effektive Transmittanz im Auge (4.1) auf Annahmen und Ergebnissen von Jean und Schulmeister [41] sowie ihren Quellen beruht und damit wesentlich von der intraokularen Streuung abhängt. Diese Gleichung ist durch

Kotzur et al. [8] für elongierte Fälle angepasst und führt in Berechnungen für elongierte, retinale Bilder zu den genannten Unterschieden. Das Verhalten der intraokularen Streuung ist jedoch noch nicht ganzheitlich erforscht und bekannt. Des weiteren ist eine asymmetrische Streukeule im Glaskörper schwer analytisch zu beschreiben. Es lässt sich daher festhalten, dass der mit dem 3D Modell bestimmte SSW restriktiv ist. Je stärker das Expositionsszenario dem kreissymmetrischen Szenario ähnelt, desto näher ist die simulierte ED₅₀ des 3D Modells an der des SLM. Weiterführend wird dies in der Bewertung der Gültigkeit diskutiert.

Bewertung der Gültigkeit und Validierung Das 3D Modell ist im Rahmen der bestimmten, mittleren Abweichung im niedrigen einstelligen Prozentbereich (Abb. A.12) gültig. Für die Bestimmung von thermischen SSW kann das 3D Modell genutzt werden, da ein validiertes Schichtmodell und die selben thermischen Parameter für das Arrhenius-Modell (Anhang A.8) verwendet werden. Zudem wird der mit dem SLM validierte, dreischrittiger Prozess (Abb. 4.11) angewendet, sodass damit die Validierung gegenüber der NHP-Experimente bestehen bleibt. Es sind unterschiedliche Modellkonfigurationen z. B. hinsichtlich den Simulationsparametern Abkühlzeit nach dem Laserpuls und Größe der Abmessung der retinalen Geometrie ebenfalls gültig. Diese Modellkonfigurationen sind über veränderliche Bibliotheksdateien umsetzbar.

Die Unterschiede zum SLM und M. Kotzur bestehen im wesentlichen in der retinalen Geometrie sowie der MVL-Suche. Hierbei hat sich gezeigt, dass die Suche nach dem Ort des Schadens im 3D Modell wesentlich aufwändiger ist und die Suche sicherlich einen großen Beitrag zur geringen Abweichung der Modelle beiträgt. Für repräsentative Ergebnisse muss daher in manchen Fällen der Ort des Schadens kritisch hinterfragt werden und ggf. Simulationsparameter angepasst werden oder die Temperaturkurve manuell extrahiert werden. Zudem ist es nötig die eingehende Bestrahlungsstärkeverteilung des retinalen Bilds zu skalieren, um numerische Fehler bzw. Einflüsse in der Berechnung zu verhindern. D.h. eine zweifache Simulation mit einem Skalierungsfaktor erfolgt so, dass dieser dem Wert 1 angenähert wird, was allerdings eine Verdopplung der Berechnungszeit bedeutet.

Die Streuung im Auge ist neben der MVL-Suche der wesentliche Treiber für eine Abweichung zwischen den vorgestellten Modellen. Hierzu ist zu erwähnen, dass für eine Modellverbesserung die generelle Beschreibung der intraoku-

laren Streuung eine große Herausforderung ist. Dafür fehlt es allerdings an aussagekräftiger Grundlagenforschung, die man in einem Simulationsmodell umsetzen könnte. Für diese Arbeit ist im Sinne der Lasersicherheit deshalb der restriktive Ansatz aus Abs. 4.2.3 gewählt.

ZUSAMMENFASSUNG DES KAPITELS

- In dieser Arbeit werden zwei Methoden, die messtechnischen Ex-vivo Ex-plant Experimente und die thermische Simulation mit einem homogenen Schichtmodell verfolgt und erweitert, sodass SSW von asymmetrischen, retinalen Bestrahlungsszenarien bzw. Bildern damit bestimmt werden können.
- In Ex-vivo Experimenten wird Augengewebe in einem messtechnischen Aufbau bestrahlt und über Fluoreszenzassays die Lebendigkeit der Zellen überprüft, sodass schlussendlich der SSW aus Fluoreszensmikroskopbildern und einer statistischen Auswertung bestimmt wird. Der messtechnische Aufbau enthält ein in diesem Kontext neuartiges Konzept zum Abbild eines homogenisierten Strahlprofils durch asymmetrisch bzw. rechteckig geformte Blenden, um die entsprechenden, retinalen Bilder zu erzeugen.
- Für die thermische Simulation wird ein validiertes, retinales Schichtmodell verwendet und daraus das 3D Modell entwickelt. Dieses bestimmt SSW über eine FEM-Simulation und darauffolgendes Einsetzen der Temperaturkurve am kritischen Punkt der Retina in das Arrhenius-Schadensmodell.

5 BESTIMMUNG VON LASERSCHÄDIGUNGSSCHWELLWERTEN FÜR EINZELPULSE UND PULSFOLGEN

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der zwei Messreihen von Ex-vivo-Explant Experimenten (Tab. 5.1) zusammengefasst. Danach werden die Ergebnisse der thermischen Simulation präsentiert.

5.1 MESSTECHNISCHE ERGEBNISSE DER EX-VIVO EXPLANT EXPERIMENTE

5.1.1 BESTRAHLUNGSEXPERIMENTE IM NANOSEKUNDENREGIME

Hinsichtlich des messtechnischen Aufbaus hat sich bei der Durchführung gezeigt, dass das Konzept der Strahlformung im Rahmen der Ex-vivo Experimente gut hinsichtlich der Justage auf eine gewünschte Spotgröße mit gleichzeitig geringem Zeitaufwand funktioniert. Es können elongierte Bestrahlungsszena-

Tabelle 5.1: Übersicht über die beiden Messreihen und Expositionsszenarien der Ex-vivo Explant Experimente. Die Faserlänge bezieht sich auf die Quadratkernfaser des messtechnischen Aufbaus zur Bestrahlung der Proben. In der Spalte „zugehörige Publikation“ ist der Erstautor dieser Arbeit sowohl der Publikation genannt, in denen die Ergebnisse teilweise veröffentlicht sind.

Messreihe Nr. / Abschnitt	Spotgeometrie (Spot Nr.)	Wellenlänge λ (nm)	Pulsdauer τ (ns)	PRF (Hz)	Anzahl der Pulse	Faser- länge (m)	Zugehörige Publikation
1 / Abs. 5.1.2	320x320 (1)	532	2,23	20	1 + 100	20	Herbst [9]
1 / Abs. 5.1.2	280x280 (2)	532	2,23	20	1 + 100	20	Herbst [9]
1 / Abs. 5.1.2	280x70 (3)	532	2,23	20	1 + 100 + 1000	20	Herbst [9]
1 / Abs. 5.1.2	140x140 (4)	532	2,23	20	1 + 100	5	Herbst [9]
2 / Abs. 5.1.3	140x140 (4)	532	2,23	-	1	5	Herbst [116]

rien erzeugt und innerhalb weniger Minuten die Spotgröße bzw. rechteckige Form des retinalen Bilds eingestellt werden. [9] Ein Ergebnis sind die in Abb. 5.1 (a) dargestellten Fluoreszenzmikroskopaufnahmen einer Probe mit in Reihen angeordneten Messpunkten. Mit von unten nach oben zunehmender Zeile nimmt die Pulsenergie und damit in der Regel die Anzahl der geschädigten Zellen zu, was an der schwarzen bzw. roten Färbung ersichtlich ist. Die seitliche Versetzung der Zeilen um einen Messpunkt dient dabei der Orientierung. In manchen Fällen stellte sich die Rotfärbung durch PI nicht so stark heraus, als es bei der besonders guten Grünfärbung durch Calcein der

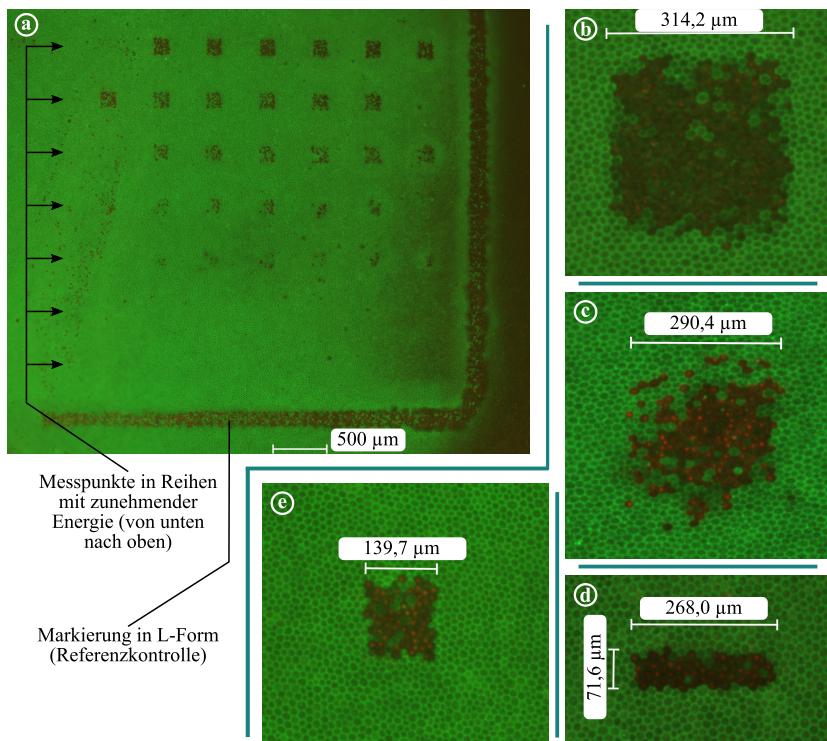


Abbildung 5.1: Fluoreszenzmikroskopaufnahmen der gesamten Probenfläche im Rahmen der Ex-vivo Experimente, hier am Beispiel des Spot Nr. (4) mit 140 µm auf 140 µm (a). Großaufnahmen eines Messpunkts für den Spot Nr. (1) (b), Nr. (2) (c), Nr. (3) (d) und Nr. (4) (e) (vgl. Tab. 5.1).

Fall war. Dies kann jedoch mit der zugehörigen Mikroskopsoftware durch die Verstärkung des roten Kanals verbessert werden.

Anhand der Form der retinalen Schädigungen in den Großaufnahmen (Abb. 5.1 (b) – (e)) ist zu erkennen, dass die Anordnung der geschädigten Zellen die jeweilige, quadratische bzw. rechteckige Form der Bestrahlung widerspiegelt. Dies zeigt sowohl bei Einzel- und Mehrfachpulsen, dass das gewünschte Expositionsszenario direkt auf dem Gewebe anlag. D. h. der messtechnische Aufbau ist in der Lage Strahlprofile mit beliebiger Außengeometrie und konstanter Bestrahlungsstärke zu erzeugen. Bezüglich der Bestrahlungsstärke des retinalen Bilds ist eine besonders hohe Flankensteilheit an der Außengeometrie messbar, was bspw. für den Spot Nr. (2) in Abb. 5.2 (a) dargestellt ist. Für diese Darstellung sind zwei, zufällig ausgewählte Zeilen aus der Aufnahme der Bestrahlungsstärke aus Abb. 4.7 extrahiert. Mit dem verwendeten Strahlformungskonzept ist daher eine besonders gute Definition der Außengeometrie des retinalen Bilds erzeugbar, da eine steil ansteigende Flanke vorliegt. Zudem zeigt sich die besonders gute Definition der Außengeometrie in den Ecken der Quadrate und Rechtecke (Abb. 4.6 – 4.9), die spitz sind und der Blendengeometrie entsprechen. Die besonders hohe Flankensteilheit und gute Definition

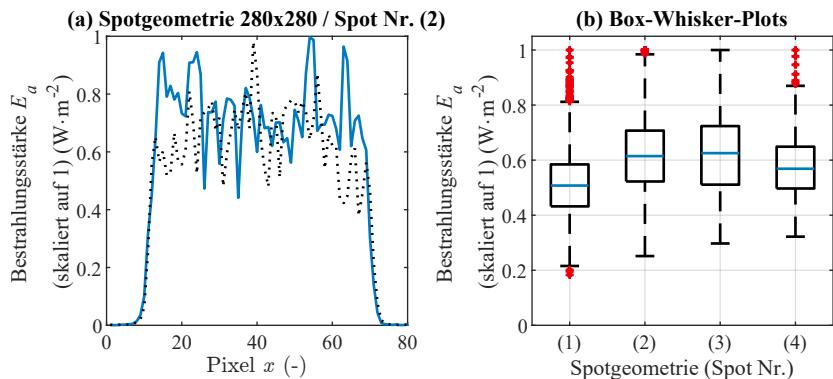


Abbildung 5.2: Skalierte Bestrahlungsstärkeverteilung zweier, zufällig ausgewählter Zeilen der Spotgeometrie mit den Abmessungen 280 µm auf 280 µm (Spot Nr. (2)) zeigt vorhandene Speckle, d. h. Spitzen der Bestrahlungsstärke (a) (blaue und schwarz gestrichelte Linie). Zur statistischen Darstellung der Verteilungen und Ausreißer sind daher Box-Whisker-Diagramme aller Spotgeometrien dargestellt (b), wobei der Median in blauer Farbe gezeichnet ist. (Zur Erstellung der Box-Whisker-Diagramme werden nur die Werte innerhalb der Spotgeometrie betrachtet.)

sind ein wesentlicher Vorteil, da dadurch die bestrahlte Fläche exakt bestimmt werden kann. Werden keine Blenden und rein Quadratkernfasern verwendet, ist der Kern dieser Fasern an den Ecken leicht abgerundet und damit das retinale Bild ebenfalls, wie es bei dem Messaufbau von Lipp der Fall ist. [35]

An allen Bestrahlungsstärkeverteilungen (Abb. 4.6 – 4.9) sowie in der Darstellung des Box-Whisker-Plots dieser Bestrahlungsstärkeverteilungen in Abb. 5.2 (b) ist ersichtlich, dass innerhalb des retinalen Bilds größere Schwankungen bzw. Spitzen in der Verteilung enthalten sind. Zur Vergleichbarkeit wird daher der Intensity-Modulation-Factor (IMF) aus bekannter Literatur bestimmt, indem der maximale Peakwert der Bestrahlungsstärke durch den Mittelwert geteilt wird. [35, 187] Für die vier Spotgeometrien in der Reihenfolge von Nr. (1) bis (4) ergibt sich $IMF_1 = 1,95$, $IMF_2 = 1,62$, $IMF_3 = 1,61$ und $IMF_4 = 1,73$. Die Minimierung der Bestrahlungsstärkespitzen oder Speckle durch die Homogenisierung in der Faser ist ausreichend, allerdings nicht gut (vgl. Lipp [35] $IMF = 1,15$ sowie $IMF = 1,75$). An den Bestrahlungsstärkeverteilungen (Abb. 4.6 – 4.9) sind abgeschwächte Areale in der Mitte zu erkennen, die auf eine Schädigung der Faser z. B. an der Einkopplungsstelle zurückzuführen sind. Eine Erkenntnis dieser Arbeit ist, dass die Einkopplungsstelle in die Faser bei Ex-vivo Experimenten mit diesem Strahlformungskonzept extrem kritisch bzgl. einer Dejustage und Kontamination durch Staubpartikel ist, da es sich um längere Versuchsreihen an mehreren Messtagen und Pulse mit hoher Pulsennergie handelt. Zudem zeigten unterschiedliche Chargen der Quadratkernfasern unterschiedliche Zerstörschwellen hinsichtlich des Werkstoffs oder der Beschichtung und unterschiedliche Kerngeometrien, was die Untersuchungen zur bestmöglichen Einkopplung erschwerte. Daher wird in dieser Arbeit das zweite Konzept mit den Mikrolinsenarrays (Abb. 4.4) vorgestellt: Es gilt bei der Planung von Experimenten hinsichtlich vieler Aspekte, wie z. B. Definition der Außengeometrie, Lichteffizienz und Wellenlängenbereich abzuwegen. D. h. je nach Schädigungslaser und Expositionsszenario bieten sich unterschiedliche Vorteile. Der Fokus dieser Arbeit ist und zeigt eindeutig eine Weiterentwicklung der Methoden und Konzepte auf, um Ex-vivo Experimente mit variabler Außengeometrie des retinalen Bilds durchzuführen.

Folgende zwei Messreihen (Tab. 5.1) sind in dieser Arbeit enthalten und teilweise bereits von dem Autor der Arbeit in diesen Veröffentlichungen [9, 116] publiziert. Die erste Messreihe untersucht einen möglichen Einfluss der Elongation des retinalen Bilds und die zweite Messreihe wird durchgeführt um die

Einflussfaktoren bei Ex-vivo Experimenten, wie die biologische Variabilität, zu bestimmen.

5.1.2 ELONGATION DES RETINALEN BILDS

Unter Anwendung des Strahlformungskonzeptes für elongierte Bestrahlungsstärkeprofile werden SSW mit der Methode aus Abs. 4.1 bestimmt. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung, die auf Dosis-Antwort-Kurven basieren, sind in Tab. 5.2 und Abb. 5.3 dargestellt. In Abb. 5.3 werden die Konfidenzintervalle als Balken visualisiert. Grundsätzlich ist für alle Spotgrößen eine Reduktion des ED₅₀-Werts mit zunehmender Anzahl der Pulse N messbar, was dem vorliegenden Verständnis des Stands der Technik entspricht. Dies liegt daran, da ein Gewebe durch zunehmende Dosis in Form von mehr Pulsen einen geringeren SSW pro Puls besitzt bzw. für eine Schädigung dann weniger Pulsennergie E benötigt wird. Die geringste Reduktion ergibt sich bei der rechteckigen Spotgeometrie (3) von einem auf 100 Pulse (10,18 zu 10,16 µJ).

Tabelle 5.2: Die Ergebnisse der ersten Messreihe der Ex-vivo Explant Experimente sind in Form des ED₅₀ als Energiewert an der Retina und bezogen auf die bestrahlte Fläche angegeben (Spotgrößen siehe Tab. 5.1). Für die Bestimmung der Dosis-Antwort-Kurve pro Expositionsszenario sind die Anzahl der Pulse, Messtage, Schweineaugen und ausgewerteten Messpunkte aller Proben gegeben. In Klammern stehen die 95% Konfidenzintervalle der statistischen Analyse. Die Slope errechnet sich aus dem Quotient von ED₈₄ und ED₅₀. Parameter des Expositionsszenarios: Wellenlänge $\lambda = 532$ nm, Pulsdauer $\tau = 2,2$ ns; PRF: 20 Hz; Auswertung: eine Stunde nach Bestrahlung.

Spot Nr.	Pulse	Messtage	Augen	Messpunkte	ED ₅₀ (µJ)	ED ₅₀ (mJ/cm ²)	Slope (-)
(1)	1	2	7	284	38,12 (36,16–39,94)	37,84	1,22
(1)	100	1	4	150	32,50 (29,63–34,67)	32,26	1,17
(2)	1	2	4	127	42,72 (38,52–46,87)	53,38	1,4
(2)	100	3	7	225	35,51 (33,31–37,70)	44,37	1,33
(3)	1	2	4	107	10,18 (9,01–11,18)	47,41	1,23
(3)	100	1	6	184	10,16 (9,36–11,09)	47,31	1,46
(3)	1000	1	4	97	8,46 (7,77–9,27)	39,40	1,24
(4)	1	1	6	391	9,30 (9,03–9,59)	43,60	1,16
(4)	100	1	6	311	8,32 (8,02–8,61)	39,01	1,15

Grundsätzlich gilt, je größer die bestrahlte Fläche ist, desto höher ist die resultierende ED₅₀ eines Expositionsszenarios, denn die Dosis pro Fläche respektive die Bestrahlungsstärke E_e ist relevant für das Schädigungspotential. Dies ist an den messtechnischen SSW insofern ersichtlich, da die Spotgröße Nr. (3) und

(4) in etwa einem viertel der bestrahlten Fläche der Spotgröße Nr. (2) und etwa ein Fünftel der Spotgröße Nr. (1) entsprechen (Tab. 4.3). Des Weiteren ist festzuhalten, dass die Aussagekraft der Messdaten anhand der Slope bzw. Steigung der Dosis-Antwort Kurve (Tab. 5.2), die ausreichend bis sehr gut ist (1,46 bis 1,15), und der Anzahl der statistisch auswertbaren Datenbasis bewertet werden kann. Mit mindestens 97 ausgewerteten Messpunkten von mindestens vier verschiedenen Schweineaugen pro ED₅₀-Wert bzw. Dosis-Antwort Kurve ist diese Datenbasis hinreichend groß. Daher sind die Ergebnisse auf einer ausreichenden Datenbasis gewonnen und damit aussagekräftig.

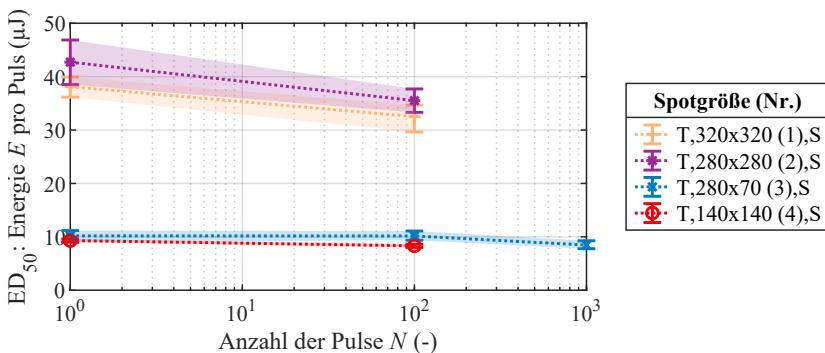


Abbildung 5.3: Ergebnisse der ersten Messreihe der Ex-vivo Explant Experimente für vier unterschiedliche Expositionsszenarien unterschiedlicher Spotgröße mit zunehmender Pulsanzahl N . Abkürzung: S: Schwein.

Die flächenmäßig größte Spotgröße Nr. (1) besitzt eine geringere ED₅₀ im Vergleich zur Spotgröße Nr. (2), obwohl die bestrahlte Fläche etwa 1,26 fach so groß ist. Dies kann auf die generelle Messunsicherheit des Setups, die biologische Variabilität des Schweinegewebes und der Fokussierung im mess-technischen Aufbau zurückzuführen sein. Im Rahmen dieser Arbeit werden daher in Abs. 5.1.3 alle Einflussfaktoren auf Ex-vivo Experimente, speziell die biologische Variabilität des verwendeten Schweinegewebes, untersucht.

Die Konfidenzintervalle der Spotgrößen Nr. (3) und (4) in Abb. 5.3, die sich hauptsächlich in der Elongation unterscheiden, überschneiden sich teilweise, und die ED₅₀-Werte liegen nahe beieinander. Insbesondere bei Einzelpulsen unterscheiden sich die Spotgrößen Nr. (3) und (4) um einen geringen Faktor von 1,09 hinsichtlich der ED₅₀. Daher werden an dieser Stelle die messtechnischen

SSW, die gemäß dem Stand der Technik dem thermomechanischen Schädigungsmechanismus im Nanosekundenregime zugeordnet werden, zusätzlich durch simulierte SSW bei vergleichbaren Expositionsszenarien ergänzt. Da jedoch für den thermomechanischen Schädigungsmechanismus keine validierte Simulationsmethode existiert [65, 127, 193], wird in dieser Arbeit auf das thermische Modell von Kotzur et al. [8] (M. Kotzur) zurück gegriffen, was eine kürzere Berechnungszeit als das 3D-Modell besitzt. Das M. Kotzur basiert ebenfalls auf dem SLM und wird mit speziellen Explant-Einstellungen für rechteckige Spotgeometrien angewendet. Hierbei wird die intraokulare Transmittanz auf den Wert 1 gesetzt, ohne sie mit dem La Grange Augenmodell zu berechnen, da das Explant-Gewebe zum Vergleich ebenfalls direkt bestrahlt wird. Die aus diesen Simulationen gewonnenen ED₅₀-Werte sind in Abb. 5.4 (b), sowie in Tab. A.9 mit den verwendeten Parametern dargestellt. Es ist zu beachten, dass die ED₅₀-Werte in Abb. 5.4 (b) flächenbezogen sind. Im Vergleich der simulierten, thermischen ED₅₀ mit den messtechnischen ED₅₀ zeigt sich für die PRF von 20 Hz, dass die thermischen ED₅₀ deutlich höher sind und zudem eine stärkere Reduktion bei zunehmender Pulsanzahl N besitzen. Dies deutet, wie erwartet, auf einen anderen Schädigungsmechanismus hin als die anderen in der Darstellung aufgetragenen SSW, bei denen ein thermomechanischer Schädigungsmechanismus als dominierend angenommen wird.

Die Abb. 5.4 ordnet die Ergebnisse dieser Arbeit gegenüber Referenzwerten aus der Literatur von vergleichbaren Expositionsszenarien im Nanosekundenregime bei der Wellenlänge von $\lambda = 532$ nm ein. Es handelt sich dabei um Ex-vivo Explant Experimente von Lipp [35] und in-vivo Experimente an NHP von Lund et al. [34] sowie Zuclich et al. [177]. Grundlegend ist zu erwähnen, dass die Expositionsszenarien unterschiedlich sind und dabei viele Parameter, wie bspw. das Strahlprofil oder der Auswertezeitpunkt variieren. Die Ergebnisse im Einzelpulsszenario von Zuclich et al. [177] zeigen, dass sich der SSW bis zu einem Faktor von vier allein durch unterschiedliche Auswertezeitpunkte nach der Bestrahlung und je Bestrahlungsort (Macula vs. Paramacula) unterscheiden kann - eine Bewertung ist daher kritisch bzgl. der Methode und des Expositionsszenarios zu hinterfragen.

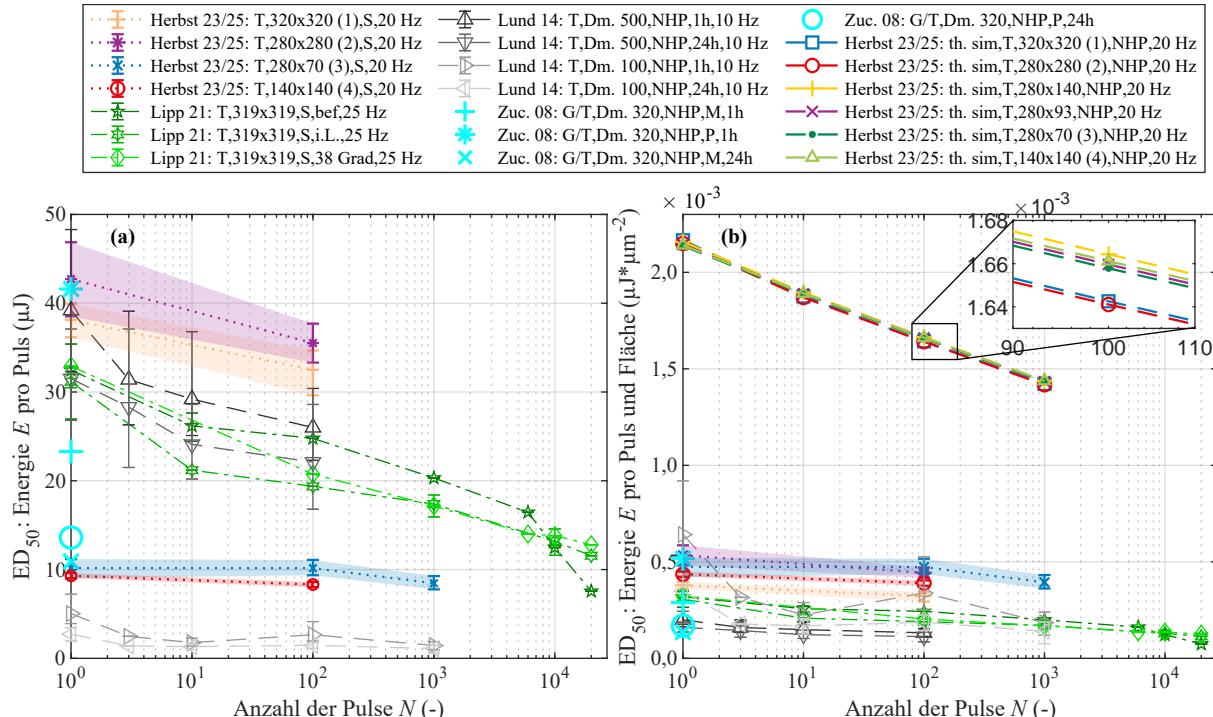


Abbildung 5.4: Vergleich der ED_{50} mit Referenzwerten aus der Literatur in Abhängigkeit von der Anzahl der Pulse (a). Zusätzlich werden alle ED_{50} pro Puls und Fläche dargestellt und zum Vergleich thermisch, simulierte SSW mit vergleichbarem Expositionsszenario (Abweichend: Pulsdauer $\tau = 100 \mu s$) eingezeichnet (b). Abkürzungen: bef.: befeuchtet; Dm.: Durchmesser; G: Gaußprofil; i.L.: in Lösung; M: Macula, NHP: Nicht-Humane Primaten; P: Paramacula; S: Schwein; T: Top-Hat Strahlprofil; th. sim: thermische Simulation. (nach [9])

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass die Ex-vivo Ergebnisse dieser Arbeit und alle Referenzwerte innerhalb der selben Größenordnung liegen und die größte Abweichung zwischen den Referenzen und den Ergebnissen dieser Arbeit ungefähr einem Faktor von fünf entspricht - mit einer Korrektur bzgl. der bestrahlten Fläche. Es ist ein vergleichbar abfallender Kurvenverlauf bei zunehmender Pulsanzahl N für alle eingezeichneten Werte feststellbar, der bei den größeren Spotgrößen bei den Referenzwerten und Messergebnissen tendenziell stärker abfallend ist und bei kleineren Spotgrößen einem flacheren Kurvenverlauf folgt.

Hinsichtlich der Methode und des Bestrahlungsszenarios am besten übereinstimmende Messreihe ist die Messreihe in Lösung von Lipp [35] (Schweineexplants in Lösung, Spotgröße: $319\text{ }\mu\text{m} \times 319\text{ }\mu\text{m}$, PRF: 25 Hz). Bei Einzelpulsen liegt der flächenbereinigte ED_{50} dieser Arbeit bei $37,84\text{ mJ/cm}^2$ und ist damit 1,24 fach höher als der gemessene von Lipp mit $30,62\text{ mJ/cm}^2$. Dies ist für einen biologischen Parameter unterschiedlicher Populationen eine gute Übereinstimmung. Die Abweichung lässt sich u.a. anhand der biologischen Variabilität, dem unterschiedlichen Bestrahlungsstärkeprofil, dem Bediener bzw. der Schadensdeklaration und der Fokussierung erklären.

Die Messergebnisse werden in dieser Arbeit - bis auf die Angabe bezogen auf die Fläche - nicht mit weiteren Korrekturfaktoren sondern direkt als ED_{50} an der Retina bzw. der Probe angegeben. Die ED_{50} -Werte sollen zunächst unverändert dargestellt werden, damit ein Übertrag vom Schweineexplantgewebe hin zum NHP sowie zum Menschen in zukünftiger Forschung möglich ist. An dieser Stelle werden die Hintergründe zu möglichen Korrekturfaktoren erläutert. In-vivo ED_{50} -Werte werden als totale intraokulare Energie an der Cornea angegeben, was dem Energieanteil entspricht, der in die Pupille fällt. [33, 177, 271] In der Praxis wird bei in-vivo Experimenten die gesamte, über einen anderen Pfad im Messaufbau gemessene Energie an der Cornea angegeben. Aufgrund der Absorption im Auge (Abs. 2.2) liegt im Expositionsszenario beim in-vivo Experiment an der Retina ein kleinerer Anteil der Energie vor, d. h. ein unbekannter Faktor liegt zwischen den Ergebnissen. Dies kann anhand der Transmittanz im Auge beschrieben werden, indem die ex-vivo ED_{50} -Werte mit dem Kehrwert der Transmittanz für die Wellenlänge $\lambda = 532\text{ nm}$ multipliziert werden. Dazu finden sich in der Literatur für 532 nm die Messungen von Boettner und Wolter [89, 90] zur totalen Transmittanz ($T_{\text{total}} \approx 0,77$), für kleine Spotgrößen auch die direkte Transmittanz ($T_{\text{direkt}} \approx 0,42$) oder Angaben von Lund et

al. [37] ($T = 0,57$). Es wird zudem in manchen Quellen bei VIS-Laserstrahlung auf diese Korrektur verzichtet und für die Transmittanz der Wert 1 angenommen. [271] Demnach ist bzgl. der Korrekturfaktoren noch keine gängige Praxis vorhanden, da z. B. bei Ex-vivo Explant Experimenten von Hutzilz direkt der ED₅₀-Wert an der Retina angegeben bzw. nichts konkretes erwähnt wird. In den Experimenten dieser Arbeit ist - wie bei vielen Ex-vivo Experimenten - der sensorische Teil der Retina entfernt und damit keine konkrete Angabe zur Transmittanz möglich, vermutlich liegt diese oberhalb von $T > T_{\text{total}} \approx 0,77$. Zudem werden die Einflüsse bzgl. der Polarisation, die am sensorischen Teil der Retina und der Cornea vorliegen, bisher in der Literatur nicht beachtet. Diese Punkte führen zu der Erkenntnis, dass eine Korrektur bzgl. der Transmittanz in dieser Arbeit nicht zielführend ist und damit nicht erfolgt. Andere Unbekannte, wie die Einflüsse durch das Strahlprofil, den Auswertezzeitpunkt oder den Bediener, sind weiterhin enthalten und werden ebenfalls nicht korrigiert.

Für eine Untersuchung hinsichtlich des Einflusses der Elongation werden nun weitere, thermisch simulierte ED₅₀ bei unterschiedlichen PRF hinzugezogen. Die Ergebnisse sind gemeinsam mit allen ED₅₀ der ersten Messreihe der Ex-vivo Explant Experimente in Abb. 5.5 mit zunehmender Pulsanzahl N aufgetragen, zusätzlich normiert und durch die bestrahlte Fläche dividiert. D. h. das abnehmende Kurvenverhalten bzgl. N bzw. die Reduktion des ED₅₀ und der Vergleich zum Verhalten nach dem "Korrekturfaktor für Pulsfolgen C_5 " [33] aus den Guidelines der ICNIRP (Anzahl der Pulse $N^{-0,25}$) steht im Fokus. [11] Mit zunehmender Frequenz nähert sich das Kurvenverhalten der Simulationsergebnisse dem $N^{-0,25}$ Trend an. Eine zunehmende Frequenz bedeutet, dass die Zeit, in der die Pulse auftreffen, kürzer ist und damit eine Hintergrund erwärmung im Gewebe ab einer bestimmten Frequenz eintritt. Bei weiterer Zunahme der Frequenz wird die Hintergrunderwärmung noch größer. Schulmeister und Rauter [272] konnten exakt dieses Verhalten eines thermischen Simulationsmodells und eine Reduktion der ED₅₀ bei Pulsfolgen hinsichtlich der PRF aufzeigen. Bei einer Hintergrunderwärmung schlägt die thermische Additivität der einzelnen Pulse stärker zu, da der Wärmeabfluss behindert ist. Je höher die Hintergrunderwärmung ist, desto eine kleinere Dosis wird für eine Schädigung benötigt. Eine Elongation bei gleichbleibender bestrahlter Fläche führt zu einer verbesserten Wärmeabfuhr, da ein größerer Temperaturgradient bei elongierten, retinalen Bildern vorliegt (vgl. Abs. 2.9). Das bedeutet, dass in den Simulationsergebnissen bei hohen PRF, bei einer vorliegenden Hintergrunderwärmung, der Einfluss der Elongation stärker und in Abb. 5.5 sichtba-

rer wird. Eine Elongation führt dabei vor dem Hintergrund des thermischen Schädigungsmechanismus bei Pulsfolgen zu einem höheren ED₅₀-Wert und gleichzeitig geringeren Reduktion bei zunehmendem N , als es bei von der Fläche vergleichbaren Spotgrößen der Fall ist (vgl. Spotgröße th. sim,270x70 (3) mit th. sim,140x140 (4)). Weiterführende Erläuterungen sowie eine Darstellung der ED₅₀ gegenüber der PRF (Abb. A.13) findet sich im Anhang A.14.

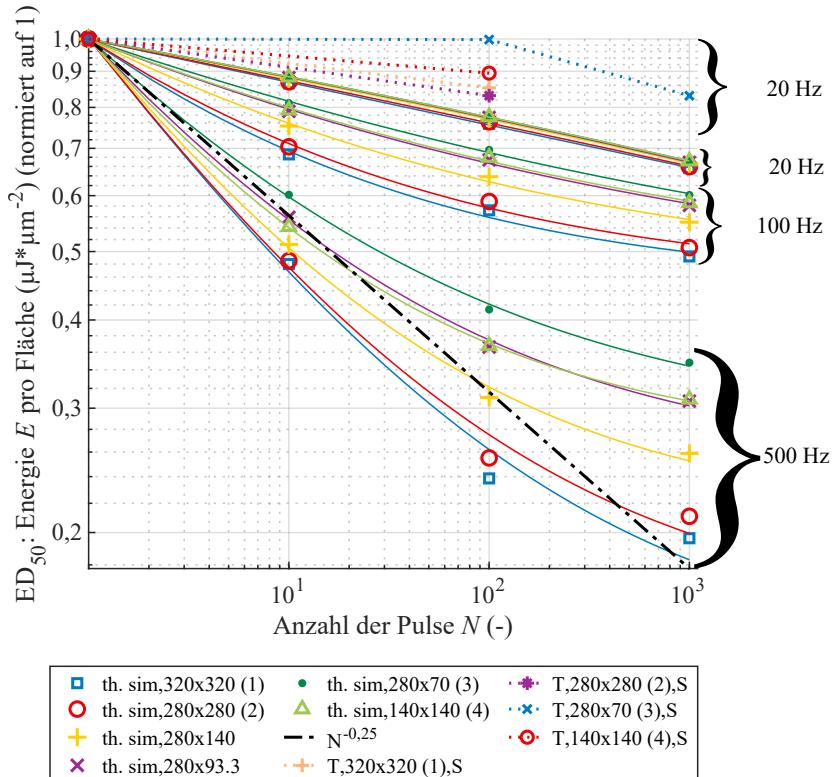


Abbildung 5.5: Darstellung aller messtechnisch sowie simulativ bestimmter ED₅₀ für die Untersuchung des Einflusses der Elongation, bei zunehmender Anzahl der Pulse N . Alle Einträge sind auf die Fläche bezogen und den Einzelpuls bzw. den Wert 1 normiert, sodass der Kurvenverlauf mit zunehmender Pulsanzahl der Kerninhalt dieser Darstellung ist. Zusätzlich ist noch der Zusammenhang $N^{-0.25}$ aus der Literatur bzw. Lasersicherheit eingezzeichnet. Die jeweiligen Kurvenanpassungen sind eine Potenzfunktion mit der Gleichung: $y = a \cdot x^{-b} + c$.

Im thermischen Bereich ist der Einfluss der Elongation bei höheren PRF direkt anhand der Höhe der simulierten ED₅₀ bei Pulsfolgen ersichtlich (vgl. Tab. A.9 Spot Nr. (3) und (4)). Des Weiteren wird der Einfluss der Elongation anhand der Anordnung der einzelnen Kurvenanpassungen mit zunehmender Elongation von unten nach oben in Abb. 5.5 verdeutlicht. Diese Anordnung ist ebenso bei 20 Hz der Fall. Hingegen ist bei 20 Hz direkt an den Werten aus Tab. A.9 ein Einfluss der Elongation noch nicht sichtbar, weshalb an dieser Stelle auf die normierte Darstellung in Abb. 5.5 zurückgegriffen wird. Zusammengefasst kann die im vorherigen Absatz beschriebene Theorie des Stands der Technik mit den Simulationsdaten für den thermischen Schädigungsmechanismus bestätigt und ein Einfluss der Elongation für Pulsfolgen aufgezeigt werden. Zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass der Einfluss der Elongation in Abb. 5.5 trotz der Division durch die bestrahlte Fläche durch einen Einfluss der Spotgrößenabhängigkeit überlagert ist, der für Pulsfolgen nicht vollständig korrigiert werden kann. Daher besitzt z. B. der Spot Nr. (1) speziell bei hohen PRF eine stärkere Reduktion hinsichtlich der ED₅₀ als es bei Spot Nr. (4) der Fall ist.

Für den thermomechanischen Schädigungsmechanismus zeigen die experimentellen Daten im Nanosekundenregime, dass das elongierte, retinale Bild (Spot Nr. (3)) bei 100 Pulsen eine geringere Reduktion mit zunehmender Anzahl der Pulse N aufweist als die quadratische Referenz (Spot Nr. (4)). Generell ist die ED₅₀ für das elongierte Bild höher als bei der quadratischen Referenz (Spot Nr. (4)). Daher lässt sich auch im thermomechanischen Schädigungsmechanismus eine Tendenz zu einem Einfluss der Elongation ableiten, ähnlich wie beim thermischen Schädigungsmechanismus. Betrachtet man lediglich die Größe der ED₅₀, zeigt sich, dass ein elongiertes, retinales Bild tendenziell ein geringeres Potenzial für eine Schädigung aufweist. Eine mögliche Erklärung für diese Tendenz findet sich in der Theorie zur Mikroblasenbildung, die laut Brinkmann et al. [25] durch eine Hintergrunderwärmung bzw. einen thermischen Effekt begünstigt wird. Konkret muss eine sogenannte Nukleationstemperatur überschritten werden, um eine Blasenbildung auszulösen und somit eine thermomechanische Schädigung zu verursachen. [25] In diesem Zusammenhang ist bei zunehmender Elongation die Wärmeabfuhr besser, d. h. die Elongation hat den selben Effekt wie im thermischen Fall beschrieben, was zu einer geringeren Reduktion und einer höheren ED₅₀ führt. Da die Messwerte dies bei der Reduktion bei 100 Pulsen widerspiegeln und generell im Einzelpulsbereich beim elongierten Spot Nr. (4) höher liegen, kann die Hypothese aufgestellt werden, dass es einen Einfluss der Elongation auch im Bereich

der thermomechanischen Schädigung bzw. der Pulsdauer gibt. Für eine Validierung dieser Hypothese ist jedoch eine Erhöhung der Genauigkeit bei der Bestimmung der ED₅₀ in Ex-vivo-Experimenten erforderlich.

5.1.3 EINFLUSSFAKTOREN: BESTIMMUNG DER UNSICHERHEITEN

Für die vorliegende Methode der Ex-vivo Experimente einschließlich der Messprozedur mit dem messtechnischen Aufbau werden daher die relevanten Einflussfaktoren bzw. Unsicherheiten identifiziert und bestimmt. Dadurch soll ein Mehrwert für Ex-vivo Experimente erzielt werden. Zur Identifizierung von Einflussfaktoren dient ein Vergleich zu In-vivo Experimenten von Sliney et al. [78]. In Abb. A.7 sind alle identifizierten Einflussfaktoren für die Ex-vivo Experimente aufgelistet und hinsichtlich der Relevanz eingeordnet. Einzelheiten können im Detail dieser Veröffentlichung [116] entnommen werden.

Wie in Abs. 4.1.3 beschrieben, werden in der zweiten Messreihe an einem Messtag besondere Voraussetzungen geschaffen, um möglichst viele der Einflussfaktoren zu minimieren und eliminieren. Dazu wird die Messreihe an einem Tag mit der selben Lieferung des Schweinegewebes eines Schlachtbetriebs im Einzelpulsszenario durchgeführt, um möglichst viele Proben zu erhalten und Einflussfaktoren, wie die Kühlkette oder die Puls-zu-Puls-Stabilität auszuschließen. Die Minimierung ist ebenfalls in Abb. A.7 gekennzeichnet. Da jedoch zusätzlich noch einige Einflussfaktoren bzw. Unsicherheiten abgeschätzt und über andere Methoden bestimmt werden müssen, sind die jeweiligen Abschätzungen und durchgeführten Schritte, sowie Ergebnisse im Folgenden jeweils kurz im Text beschrieben und die Ergebnisse in der Tab. 5.4 zusammengefasst. Dafür wird die Gesamtvariabilität z_y definiert, die alle Unsicherheiten $u_i = u_1, u_2, \dots$ der linear unabhängigen Eingangsvariablen $x_i = x_{1,1}, x_{1,2}, \dots$ mit einschließt und von den Ergebnissen der zweiten Messreihe abgeleitet wird. Für diese Ableitung werden sowohl eine statistische Auswertung der Messdaten mit einer Dosis-Antwort-Kurve zur Bestimmung des SSW (Standardmethode dieser Arbeit, Methode a Abb. A.6 (a)) und zusätzlich eine individuelle statistische Auswertung mit mehreren Dosis-Antwort-Kurven (Anhang A.10, Methode b Anhang A.10 (b)) gemacht. Zunächst sind die Ergebnisse der Methode a für die zweite Messreihe in Tab. 5.3 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Auswertung eine sehr niedrige Slope (1,21) bei einer hohen Anzahl an Messpunkten (> 750) ergibt, was für eine umfangreiche Datenbasis spricht.

Tabelle 5.3: Darstellung der Ergebnisse der zweiten Messreihe der Ex-vivo Explant Experimente für zwei unabhängige Bediener, die die selben Mikroskopbilder nach den selben Kriterien ausgewertet haben (Spotgrößen siehe Tab. 5.1). Parameter des Expositionsszenarios: Wellenlänge $\lambda = 532 \text{ nm}$, Pulsdauer $\tau = 2,2 \text{ ns}$; Auswertung: eine Stunde nach Bestrahlung.

Bediener	Spot Nr.	Pulse	Messstage	Augen	Messpunkte	$ED_{50} (\mu\text{J})$	Slope (-)
1	(4)	1	1	10	753	9,17 (8,92–9,42)	1,21
2	(4)	1	1	10	821	8,90 (7,86–9,80)	1,21

Gesamtvariabilität In der individuellen, statistischen Analyse zur Bestimmung der Gesamtvariabilität z_y (Methode b, Anhang A.10) wird für jede Probe eine einzelne Dosis-Antwort-Kurve und damit jeweils ein eigener SSW bestimmt. Diese SSW der 26 Proben sind teilweise von verschiedenen Augen und enthalten die interindividuelle und die intraindividuelle Variabilität. Damit stecken in diesem Datensatz die Informationen zur biologischen Variabilität. Die aus diesem Datensatz bestimmbarer, 25 ED_{50} von 25 Proben sind zugehörig zu den zehn verschiedenen Augen in Abb. 5.6 (a) dargestellt.

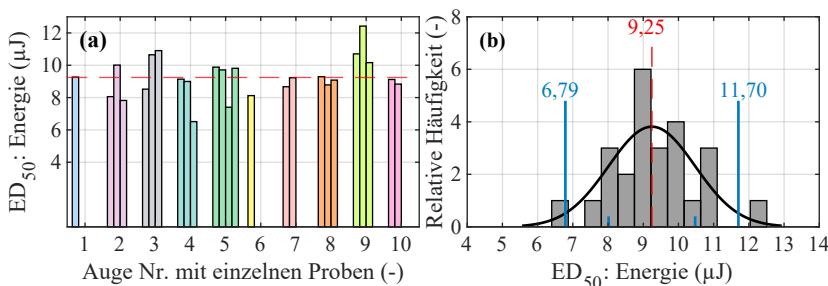


Abbildung 5.6: Nach der Methode b (Anhang A.10) bestimmte SSW der einzelnen Proben sind zugehörig zu dem jeweiligen Schweineauge gruppiert (a). Die Verteilung aller Proben wird mit einer Normalverteilung angenommen und ist als Histogramm mit Zwei-Sigma-Abweichung (blaue Linien) und dem Mittelwert (rot gestrichelte Linie) dargestellt (b). [nach [116]]

Bei der individuellen Analyse aller Proben zeigt sich eine Variabilität der ED_{50} , die im Vergleich zum Mittelwert μ einen Faktor von 1,91 aufweist (Maximum: $12,43 \mu\text{J}$ Auge Nr. 9, Minimum: $6,51 \mu\text{J}$ Auge Nr. 4). Im Gegensatz dazu ist die maximale, intraindividuelle Variabilität innerhalb eines Auges deutlich geringer, mit einem Faktor von etwa 1,4 innerhalb des vierten Auges.

Mit dem in Abb. 5.6 (b) dargestellten Histogramm, das auf einer Normalverteilung aller individuell ausgewerteten Proben basiert, wird die Gesamtvariabilität z_y beschrieben. Für diese Arbeit wird die Gesamtvariabilität daher mit der Annahme definiert, dass diese dem Zwei-Sigma-Intervall (95,4 %-Intervall) dieser Verteilung entspricht. Die Gesamtvariabilität bzw. die gesamte Streuung, beschrieben durch die oberen und unteren Grenzen, ist damit $4,91 \mu\text{J}$ und wird auf den Mittelwert $\mu = 9,25 \mu\text{J}$ bezogen. Mithilfe der zweifachen Standardabweichung als Gesamtunsicherheit $u_y = 2 \cdot \sigma \approx 2 \cdot 1,23 \mu\text{J}$ ergibt sich

$$z_y = \mu \pm u_y \approx \mu \pm 2,46 \mu\text{J} = \mu \pm 26,58\%, \quad (5.1)$$

wobei die Gesamtvariabilität z_y aus den in Tab. 5.4 dargestellten Einflussfaktoren resultiert. Alle Werte beziehen sich auf den Mittelwert der ED₅₀. Alle Einflussfaktoren mit kleinem oder minimiertem Einfluss werden im Folgenden nicht mehr erwähnt, da sie in dieser zweiten Messreihe keine Rolle spielen bzw. vernachlässigt werden können.

Pulsenergiemessung Die für die In-line Pulsenergiemessung verwendete Kombination aus Detektor und Messgerät weist eine kombinierte Messunsicherheit von $\pm 2,2\%$ auf, die gemäß den Herstellerangaben aus der Wurzel der Summenquadrate berechnet wurde, bei einem Konfidenzlevel von 95 %.

Wellenlängenabhängigkeit Um den Einfluss der Wellenlänge auf thermische, retinale Schädigungen zu beschreiben, wird in der Lasersicherheit häufig auf ein “Action Spectrum” zurückgegriffen, wie bspw. das von Lund und Edsall [42], das “ANSI 2021 plus model” und das “Seibersdorf Laboratory Action Spectrum”. Die Wellenlängenabhängigkeit der ED₅₀ wird durch einen Faktor beschrieben. Aus dem “ANSI 2021 plus model”, das aus dem Millisekundenregime abgeleitet ist, ergibt sich unter der Annahme eines linearen Fits durch die vorhandenen Werte ($0,9822$ (525 nm); 1 (530 nm); $1,0122$ (535 nm)) in einer Worst-Case Abschätzung für ein Intervall von $\pm 1,5$ nm eine Unsicherheit von $x_2 = \mu \pm 0,53\%$ (unter Berücksichtigung der Halbwertsbreite (engl. Full Width at Half Maximum) (FWHM) von 2,52 nm, Tab. A.4).

Bediener der Bild- und statistischen Auswertung Da die Bild- und statistische Analyse sowohl bei In-vivo Experimenten, wie auch bei Ex-vivo

Tabelle 5.4: Übersicht über die Einflussfaktoren und Unsicherheiten, die zur Gesamtvariabilität der Ex-vivo-Experimente beitragen (vollständige Auflistung in Abb. A.7). Die Werte der Unsicherheit basieren auf Berechnungen und Abschätzungen, die beschrieben oder mithilfe einer Referenz hergeleitet werden. [nach [116]]

Einflussfaktor	Bestimmung (Berechnung oder Abschätzung)	Wert	Kommentar, Referenz
Einflussfaktoren: Messunsicherheiten von vier optischen Parametern			
Pulsenergiemessung	Kombination aus Powermeter- und Detektorunsicherheit (Wurzel der Summenquadrate)	$x_1 = \mu \pm 2.2\%$	Referenz: Kalibrierungszertifikat Messunsicherheit (2.2 % bei 95% Konfidenzlevel)
Wellenlängenabhängigkeit	Worst-Case Abschätzung anhand Aktion Spectrum (Lund und Edsall [42], ANSI, Seibersdorf) für $\pm 1.5 \text{ nm}$	$x_2 = \mu \pm 0.53\%$	Referenz: Spektrale Analyse Abs. 4.1.6 mit Fit aus Tab. A.4 (FWHM: 2,52 nm))
Pulsdauerstabilität	Kein Einfluss, Messbereich unterhalb der thermischen Einschusszeit, geringe Standardabweichung	-	Referenz: Pulsdauermessung Abs. 4.1.6 (Standardabweichung 39.26 ps)
Spotgröße	Kein separater Einfluss, da Spotgröße vermessen	-	Enthalten in Einflussfaktor "Fokussierung"
Einflussfaktoren: Abschätzungen dieser Arbeit			
Bediener (Bild- und statistische Analyse)	Abschätzung basierend auf zwei unabhängigen Bedienern	$x_3 = \mu \pm 2.99\%$	Referenz: Zwei ED ₅₀ aus unabhängiger Auswertung mit Methode a (Abb. A.6 (a))
Verbleibende, kleinere Einflussfaktoren	Kein Einfluss, vernachlässigbar anhand Abschätzung, da auf sehr kleinen Einfluss minimiert	-	-
Berechnung aller wesentlichen, unbekannten Einflussfaktoren			
Biologische Variabilität + Fokussierung	Starker Einfluss, Berechnung über das Gaußsche Fehlerfortpflanzungsgesetz (Abs. A.10)	$x_4 = \mu \pm 26.31\%$	Minimierung des Einflusses der Fokussierung teilweise erfolgt aber pro Messpunkt zu verbessern

Experimenten, durch einen Auswerter bzw. Bediener erfolgt, ist die Deklaration eines Schadens mit einem menschlichen Einfluss behaftet. [14, 78, 116] Aufgrund der eindeutigen Definition der Schadenskriterien ist dieser Einfluss in dieser Arbeit bereits minimiert, allerdings noch vorhanden, da er bspw. die Beurteilung der Färbung beinhaltet und biologische Proben nicht immer eindeutig gefärbt sind. Eine Abschätzung erfolgte nach [116] mit einer, zweiten auswertenden Person, die alle Proben bzw. Messpunkte unabhängig zur Auswertung einstuft und auswertete. Daher resultieren in der Tab. 5.3 auch eine unterschiedliche Anzahl an Messpunkten. Der Einflussfaktor des Bedieners für Ex-vivo Experimente wird anhand der Differenz zwischen den ED₅₀ der beiden Bedienern abgeleitet ($9,17 \mu\text{J} - 8,90 \mu\text{J} = 0,27 \mu\text{J}$). Die Worst-Case-Schätzung wird so festgelegt, dass dieses Intervall sowohl im positiven als auch im negati-

ven Bereich des ED₅₀ liegen könnte, da der Bediener entweder eine restriktive oder eine freizügige Beurteilung haben könnte. Dies führt zu einem Wert von $x = \mu \pm 2.99\%$, bezogen auf den Mittelwert der ED₅₀ beider Bedieners.

Fokussierung Die in Abs. 4.1.2 beschriebene Methode zur Fokussierung minimiert den Einflussfaktor der Fokussierung für jede Probe. Dennoch könnte die Fokussierung pro Messpunkt weiter optimiert werden. Daher stellen die Fokussierung und die biologische Variabilität die beiden wesentlichen, unbekannten Einflussfaktoren dar, die in dieser Arbeit umfassend bestimmt werden müssen. Basierend auf Erfahrungen aus weiteren Auswertungen, insbesondere bei in Reihe angeordneten Messpunkten auf gewölbten Proben, bei denen der Fokus eine Rolle spielt, zeigte sich jedoch subjektiv kaum ein Einfluss der Fokussierung. Aus diesem Grund wird der Einfluss der biologischen Variabilität als wesentlich größer und dominierend in dieser Kombination angenommen.

Biologische Variabilität Aufgrund der vorhandenen Informationen zum Messaufbau und der Methode muss die biologische Variabilität mit der Fokussierung als wesentliche, unbekannte Einflussfaktoren gemeinsam bestimmt werden. Um diese wesentlichen, unbekannten Einflussfaktoren abzuschätzen, kann die Unsicherheit u_4 dieser Einflussfaktoren mithilfe des vereinfachten Ansatzes des Gaußschen Fortpflanzungsgesetzes für linear unabhängige Einflussgrößen (Anhang A.10) bestimmt werden. Die Unsicherheit u_4 ergibt sich aus den Summenquadrate der bereits bestimmten Unsicherheiten u_1, u_2, u_3 der anderen Einflussfaktoren unter der Verwendung der Gesamtunsicherheit u_y zu

$$u_4 = \sqrt{(u_y)^2 - (u_1)^2 - (u_2)^2 - (u_3)^2} \approx 2,43 \mu\text{J}. \quad (5.2)$$

Daraus resultiert eine Variabilität $x_4 = \mu \pm 2,43 \mu\text{J}$ oder $x_4 = \mu \pm 26,31\%$ für die wesentlichen, unbekannten Einflussfaktoren. Auf Grundlage der durchgeführten Abschätzungen ist dieser Wert so zu interpretieren, dass die beiden wesentlichen Einflussfaktoren – die biologische Variabilität und die Fokussierung – zusammen eine Unsicherheit zur ED₅₀ von $\pm 26,31\%$ für die Einzelpulsmessungen mit dem Messaufbau an speziell diesem Messtag ergeben. Alle anderen genannten Unsicherheiten und Einflüsse sind wesentlich kleiner (Tab. 5.4).

Für die Ex-vivo-Explant-Experimente ergibt sich insgesamt, dass die Unsicherheiten, die den größten Einfluss auf den SSW haben, die biologische Variabilität, die Fokussierung, das Expositionsszenario, die Bildanalyse sowie die Schadenskriterien sind. Im Vergleich zu den Untersuchungen zur Elongation zeigt sich im Einzelpulsszenario, dass der Einfluss der Elongation sehr klein ist, während die Gesamtvariabilität zwischen den Proben mit etwa 26,6 % im Bezug darauf sehr hoch ist. Die Messdaten der Ex-vivo-Experimente, insbesondere im Hinblick auf die Elongation, können im Kontext der Lasersicherheitsstandards den Sicherheitsfaktoren gegenübergestellt werden, die mindestens den Faktor zwei betragen. Weit innerhalb dieses Faktors zwei liegt der Einfluss der Elongation im messtechnischen und thermischen Bereich für die gesamt betrachtete Population. Auch die biologische Variabilität für eine ganze Population ist mit $\pm 26,3\%$ innerhalb dieses Faktors. Betrachtet man die Gesamtvariabilität der zweiten Messreihe in individueller Auswertung mit einem Faktor von 1,91, wird deutlich, dass in bestimmten, unwahrscheinlichen Konstellationen die Variabilität durchaus groß sein kann. Dies bestätigt minimale Sicherheitsfaktoren in Höhe von einem Faktor von zwei.

5.2 SIMULATIVE ERGEBNISSE DURCH THERMISCHE MODELLIERUNG

5.2.1 ASYMMETRISCHE, REALITÄTSNAHE NETZHAUTBILDER

Mit der folgenden, bereits vom Autor in dieser Veröffentlichung [54] präsentierten, thermischen Simulation wird aufgezeigt, dass das 3D Modell in der Lage ist, von asymmetrischen bzw. beliebigen Netzhautbildern den thermischen, retinalen SSW zu bestimmen. Dazu werden ED₅₀ von drei Expositionsszenarien (ID1 bis ID3) bestimmt, wobei ID2 ein asymmetrisches ist und die selbe Fläche wie ID3 besitzt (Abb. 5.7; Tab. 5.5).

Um eine Untersuchung eines asymmetrischen Expositionsszenarios und Bewertung hinsichtlich der Lasersicherheitsnorm aufzuzeigen, werden beispielhaft für diese Szenarien die Reduktionsfaktoren nach Gl. (2.18) und Abs. 2.8 bestimmt. Diese Arbeit präsentiert damit eine vollumfängliche Methode, um beliebige, retinale Expositionsszenarien hinsichtlich des thermischen SSW zu analysieren. Außerdem ist es möglich, die zeitlich abhängige Temperaturver-



Abbildung 5.7: Drei Expositionsszenarien bzw. retinale Bilder für die thermische Simulation. ID1 und ID2 besitzen den selben Durchmesser bzw. umfassenden Kreis bzgl. der Spotgröße. Das asymmetrische Szenario ID2 besitzt die selbe Fläche wie ID3. [nach [54]]

Tabelle 5.5: Ergebnisse der thermischen Modellierung für die drei Expositionsszenarien unter Verwendung des SLM und des 3D Modells. Die maximale Temperatur ist an dem MVL extrahiert. Parameter: Wellenlänge $\lambda = 530 \text{ nm}$, Pulsdauer $\tau = 100 \mu\text{s}$. [nach [54]]

ID	Modell	Spotgröße (μm)	ED ₅₀ (μJ)	Maximale Temperatur (K)	Berechnungszeit (s)	Transmittanz T_{eff} (-)	Fläche (μm^2)
1	3D Modell	140,00	56,18	346,28	2865	0,641	15382,25
1	SLM	140,00	56,17	346,29	15	0,641	15393,80
2	3D Modell	140,00	33,02	346,27	2814	0,641	9024,75
3	3D Modell	107,19	34,60	346,32	1205	0,632	9024,25
3	SLM	107,19	33,45	346,31	14	0,632	9023,99

teilung z. B. im Schnitt in der Läsionstiefe (Abb. 5.8 (a)) und im dreidimensionalen Schnitt (Abb. 5.8 (b)) zu betrachten. Für die gewählten Expositionsszenarien ergeben sich Reduktionsfaktoren zwischen 10 und 11,69 (Tab. 5.6). Das bedeutet, dass zugehörige Produkte, die diese Szenarien erzeugen, als augensicher von der aktuellen Lasersicherheitsnorm IEC 60825-1:2014 [11] mit ausreichender Sicherheit charakterisiert werden.

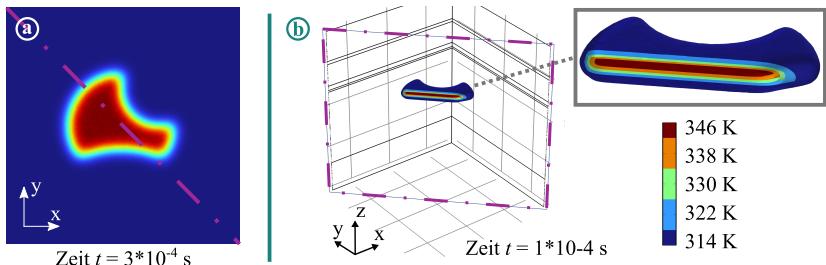


Abbildung 5.8: Ergebnisse der thermischen Simulation im retinalen Gewebe. Dargestellt ist die Erwärmung für das asymmetrische Szenario ID2 im Schnitt in der Läsionstiefe (a) sowie Schnitt in dreidimensionaler Darstellung durch das erwärmte RPE (b). [nach [54]]

Tabelle 5.6: Resultierende AEL gemäß der Lasersicherheitsnorm für die drei Expositionsszenarien ID1 bis ID3. Weiterhin sind die zugehörigen Reduktionsfaktoren RF für die drei Szenarien dargestellt. [nach [54]]

ID	Modell	Scheinbare Winkel-ausdehnung α (mrad)	AEL (μJ)	Intraokularer Faktor η_{retina} (-)	MAE (μJ)	ED_{50} (μJ)	RF (-)
1	3D Modell	5	2,33	0,475	4,91	56,18	11,44
1	SLM	5	2,33	0,475	4,91	56,17	11,44
2	3D Modell	5	2,33	0,707	3,30	33,02	10,00
3	3D Modell	5	2,33	0,788	2,96	34,60	11,69
3	SLM	5	2,33	0,788	2,96	33,45	11,30

Lidarsensor mit Linienscan-Architektur Zudem können konkrete Messdaten und Charakteristiken von Laserprodukten mit dem 3D Modell hinsichtlich des SSW untersucht werden. In Abb. 5.9 sind zwei Pfade dargestellt, die alle erforderlichen Schritte und verwendeten Skripte zur Bewertung des Expositionsszenarios in Bezug auf den thermischen SSW umfassen. Der erste Pfad beschreibt die Untersuchung von Messdateien, die in vielen Fällen asymmetrische Bestrahlungsstärkeverteilungen sind. Der zweite Pfad beschreibt die Generierung von retinalen Bildern mit spezifischen Charakteristika, was im folgenden Abs. 5.2.2 näher erläutert wird.

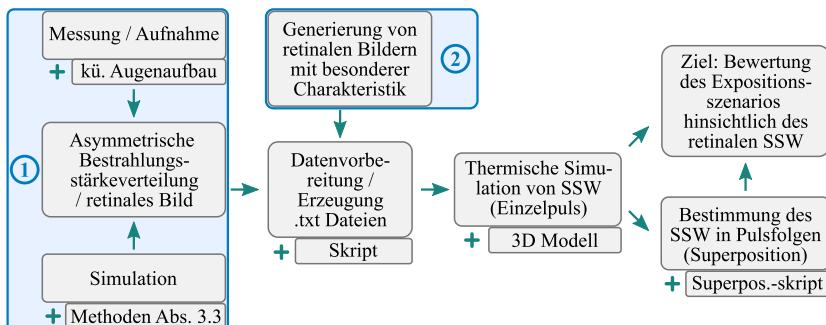


Abbildung 5.9: Verlaufsdarstellung zur Charakterisierung der asymmetrischen Bestrahlungsstärkeverteilung / retinalen Bildern von Laserprodukten aus Messungen und Simulationen mit dem 3D Modell hinsichtlich der thermischen, retinalen SSW unter Verwendung verschiedener Skripte.

Für einen Lidarsensor wird die Messreihe in Abhängigkeit von dem Einfallswinkel aus Abs. 3.2.1 bzw. Abb. 3.6 herangezogen. Hierbei ist es mit dem im ersten Pfad in Abb. 5.9 dargestellten Vorgehen möglich, den ED_{50} aller sieben,

retinaler Bilder zu bestimmen (Tab. 5.7). Da die retinalen Bilder jedoch, speziell mit geringem Einfallswinkel, sehr stark elongiert sind, haben sie eine große Abmessung in der y -Achse und eine geringere Abmessung in der x -Achse ($B_{2,y} \approx 1,16 \text{ mm}$, $B_{2,x} \approx 0,030 \text{ mm}$ im menschlichen Auge). Diese Elongation führt zu den zwei Herausforderungen für die thermische Modellierung, die einerseits die Berechnungszeit und andererseits die minimale Abmessungen des retinalen Bilds in der x -Achse sind. Bei der Verwendung eines normalen Simulationsrechners werden die retinalen Bilder aufgrund der Berechnungszeit um den Faktor 5,7 auf die maximale Größe von $200 \mu\text{m}$ skaliert. Trotzdem können die in skalierter Weise bestimmten ED_{50} für die Bewertung relativ zueinander und auch mit z. B. elliptischen, retinalen Bildern mit dem M. Kotzur verglichen werden. Der zukünftige Lösungsansatz an dieser Stelle ist bzgl. der Berechnungszeit auf einen hoch performanten Großrechner mit mehr Speicherplatz und Arbeitsspeicher auszuweichen, der in der Lage sein sollte, retinale Bilder mit Abmessungen größer als 1 mm zu berechnen.

Tabelle 5.7: Übersicht über die Bestimmung der ED_{50} aus Messdateien zugehörig zu Abb. 3.6 mit zunehmendem Einfallswinkel δ . Anhand dieses Beispiels zeigen sich die Limitierungen des 3D Modells als homogenes Schichtmodell. In der Spalte Validierung wird angegeben, ob die berechneten Werte validiert werden können oder nicht. *Der simulierte ED_{50} wird dabei von einem 5,7 fach kleiner skalierten, retinalen Bild aufgrund der maximalen Auslastung des Simulationsrechners erzeugt. Es handelt sich daher um relative Werte.

Einfallswinkel δ (°)	Bildgröße $B_{2,x}$ im Auge (μm)	Bildgröße $B_{2,y}$ im Auge (μm)	Rel. sim. ED_{50}^* (μJ)	Validierung für Expositionsszenario
0	30,41	1159,70	43,93	Nein, Abmessungen $B_{2,x} \leq 80 \mu\text{m}$
2	30,41	1159,70	47,75	Nein, Abmessungen $B_{2,x} \leq 80 \mu\text{m}$
4	30,41	1159,70	49,61	Nein, Abmessungen $B_{2,x} \leq 80 \mu\text{m}$
6	81,10	1159,70	61,15	Ja
8	117,59	1175,94	69,77	Ja
12	281,81	1171,35	89,86	Ja
16	535,26	1125,26	133,02	Ja

Die zweite Herausforderung beschreibt die Abmessungen des retinalen Bilds entlang der x -Achse, die in diesem Fall eines stationären, retinalen Bilds eines Lidarsensors mit Linienscan für den Einfall mit 0° , 2° und 4° kleiner als die vorgegebenen $80 \mu\text{m}$ des 3D Modells sind (Tab. 4.5). Diese minimalen Abmessungen entsprechen den des M. Kotzur [8] und dem SLM [41] und folgen aus der Homogenität der Schichten bei einer thermischen Modellierung. Unterhalb dieser Abmessungen kann kein homogen, absorbierendes Gewebe mehr für die Modellierung angenommen werden, denn es liegen eher einzelne Zellen und

Zellorganellen vor. Deshalb besitzen die entsprechenden, simulierten Werte keine Validierung mehr. Eine Länge von $80\text{ }\mu\text{m}$ entspricht in etwa acht, in Reihe liegenden RPE-Zellen. Ein Lösungsansatz hierfür ist die Wahl eines anderen Modells, wie z. B. dem Thompson-Gerstmann Modell [132], dass ein einziges Melanosom betrachtet, oder die thermische Modellierung von bestimmten Zellorganellen bzw. Strukturen und keiner homogenen Schicht. Das bedeutet eine Betrachtung einer lokalen, fein aufgelösten Schädigung. Es lässt sich keine fundierte Aussage treffen, inwiefern die mit dem 3D Modell erhaltenen ED_{50} bei diesen kleinen Abmessungen von einer realen ED_{50} abweichen.

Datenbrille mit Retinascan Datenbrillen erzielen in der Mehrzahl retinale Bilder mit Abmessungen unterhalb von $80\text{ }\mu\text{m}$, da diese Systeme auf eine kleine Spotgröße auf der Retina optimiert sind. Daher gilt für die thermische Modellierung mit dem 3D Modell an dieser Stelle ebenfalls, dass resultierende ED_{50} nicht validiert sind (Vergleich mit z. B. retinalen Bildern aus Abb. 3.10 mit Abmessungen $B_{2,x} \leq 80\text{ }\mu\text{m}$).

5.2.2 ABHÄNGIGKEIT DES SCHÄDIGUNGSSCHWELLWERTS VON DER GEOMETRIE DES RETINALEN BILDS

An dieser Stelle wird aufgezeigt, wie besondere Charakteristika des retinalen Bilds mit dem 3D Modell untersucht werden können und wie diese Arbeit mithilfe des 3D Modells den aktuellen Stand der Technik erweitert. Da die retinalen Bilder des Lidarsensors mit zunehmendem Einfallswinkel ungefähr einer sichelförmigen Außengeometrie entsprechen und sich stärker durchbiegen, wird an dieser Stelle dieses Merkmal in Form einer zunehmenden Durchbiegung des retinalen Bilds mit den Abmessungen $80\text{ }\mu\text{m}$ auf $320\text{ }\mu\text{m}$ untersucht (Abb. 5.10). Es handelt sich hierbei zwar um in einer Achse symmetrische, retinale Bilder, allerdings sind derartige Untersuchungen noch nicht erfolgt, da sie nicht mit Ellipsen bzw. Rechtecken mit anderen Modellen abbildbar sind.

Die Ergebnisse für das Einzelpulsszenario im Sinne der ED_{50} pro Puls sind mit zunehmender Durchbiegung in Abb. 5.11 dargestellt, wobei ID 1 und ID 20 zusätzlich als Referenz mit dem M. Kotzur bestimmt sind. Hinsichtlich der ED_{50} ist im Diagramm kein Trend mit zunehmender Durchbiegung zu erkennen. Die kreisrunden bzw. nahe kreisrunden Fälle (ID 18, 19, 20) stechen mit



Abbildung 5.10: Simulationsreihe mit 20 retinalen Bildern (Top-Hat-Strahlprofil) mit unterschiedlicher Außengeometrie. Das Rechteck mit den Abmessungen $B_{2,x} = 80 \mu\text{m}$ auf $B_{2,y} = 320 \mu\text{m}$ (ID 1) wird bei gleichbleibender Fläche zunehmend stark durchgebogen (ID 2 bis ID 19). ID 20 entspricht einem Kreis derselben Fläche A . Expositionsszenario: Wellenlänge $\lambda = 532 \text{ nm}$, Pulsdauer $\tau = 100 \mu\text{s}$, PRF = 1 kHz, Fläche $A = 25800,25 \mu\text{m}^2$.

einer geringfügig höheren ED₅₀ heraus, was möglicherweise anhand der Restriktivität des 3D Modells bzgl. elongierten, retinalen Bildern erklärt werden kann (vgl. Abs. 4.2.3).

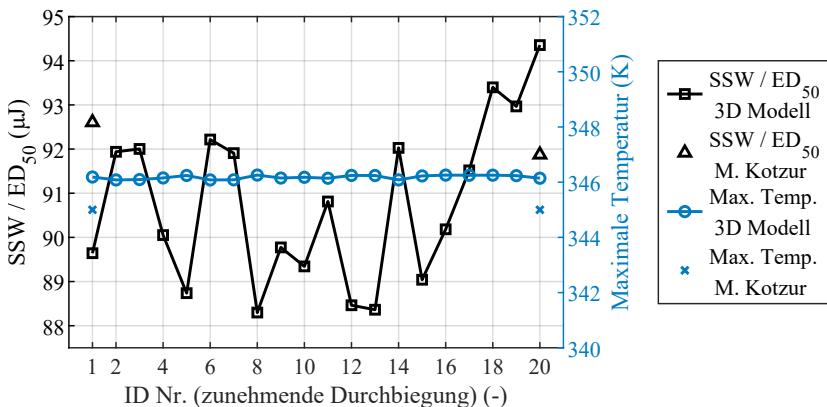


Abbildung 5.11: Simulierte SSW sowie die maximale Temperatur in Abhängigkeit von der Durchbiegung bzw. Ergebnisse aller Fälle im Einzelpulsszenario.

Bei Pulsfolgen (Abb. 5.12) zeigt sich, dass bei zunehmender Pulsanzahl N die ED₅₀ pro Puls abnimmt, da eine Hintergrunderwärmung stattfindet bzw. das Arrhenius-Integral bereits bei kleinerer Pulsennergie den Wert 1 erreicht. Die jeweils zugehörige, maximale Temperatur sinkt ebenfalls bei zunehmender Pulsanzahl. Da Pulspakete im Vergleich zu Einzelpulsen nicht so viel Energie pro Puls und damit Wärme für einen Schaden einbringen, kann eine Schädigung über einen längeren Zeitraum bereits bei geringeren Temperaturen stattfinden. Hinsichtlich des Einflusses der Durchbiegung folgen alle betrachteten Fälle bei

Pulsofolgen mit Hintergrunderwärmung fast exakt dem selben Kurvenverlauf. Es liegt keine Ordnung der Kurven mit zunehmender Durchbiegung vor, z. B. besitzt ID 15 den geringsten Abfall mit zunehmender Pulzanzahl und ID 17 den stärksten. Da bei der PRF von 1 kHz des Expositionsszenarios anhand der Simulationsdaten eine Hintergrunderwärmung vorliegt und der Kurvenverlauf von dem kreissymmetrischen ID 20 separiert und unterhalb von allen anderen Kurvenverläufen ist, gibt es auch an dieser Stelle einen Einfluss der Elongation (vgl. Abs. 5.1.2). Da ansonsten keine relevanten Unterschiede erkennbar sind, auch bei allen nicht dargestellten Fällen, ist ein Einfluss der Durchbiegung mit dem thermischen Modell nicht auflösbar oder nicht vorhanden. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass sich der Umfang des retinalen Bilds und die Fläche kaum bei der Variation der Durchbiegung ändert.

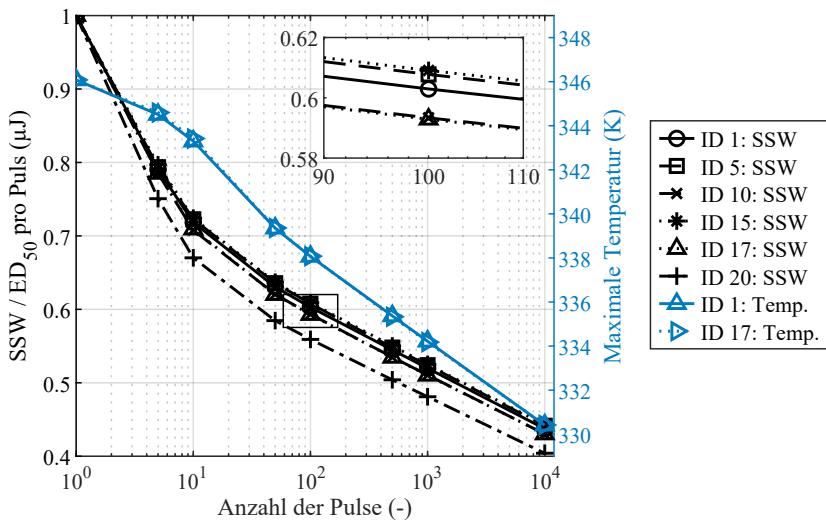


Abbildung 5.12: Darstellung ausgewählter Szenarien der Untersuchung zum thermischen SSW in Abhängigkeit der Durchbiegung. Aufgetragen ist die normierte Reduktion der ED₅₀ und die maximale Temperatur in Abhängigkeit der Pulzanzahl N . Hinsichtlich der SSW und der maximalen Temperatur folgen alle betrachteten Szenarien bei Pulsofolgen mit Hintergrunderwärmung dem selben Trend.

Bezüglich der Abkühlung des Gewebes (Abb. 5.13) ist zu erkennen, dass die extrem stark erwärmten Volumenelemente direkt der Geometrie des Strahlprofils entsprechen. Eine Wärmeleitung ist in den ersten Zeitschritten nur minimal

zu erkennen und erst nach der Abkühlung um mehr als die Hälfte des zuvor erwärmteten Temperaturdeltas merklich festzustellen. Selbst im letzten Zeitschritt in Abb. 5.13 ist die Wärme kaum bis fast gar nicht in den Flächenschwerpunkt bzw. der Mitte der C-Form durch Wärmeleitung angekommen. Das Gewebe hat sich jedoch schon so stark abgekühlt, dass dies eigentlich keine Rolle mehr spielt, da nur die höchsten Temperaturspitzen bzw. hohe Temperaturerhöhungen zum Arrhenius-Integral und damit der thermischen Schädigung beitragen. Diese Temperaturspitzen sind jedoch auf die bestrahlte Form und damit nahezu exakt der Außengeometrie des Bestrahlungsstärkeprofils begrenzt. Dies ist ein Indiz für eine Hypothese, dass hauptsächlich die Größe der bestrahlten Fläche eine Rolle für den SSW bzw. eine thermische Schädigung spielt. Die Geometrie spielt, sofern die betrachteten Fälle einen vergleichbaren Umfang mit entsprechender Wärmeableitung besitzen, eine nicht relevante Größe für die in dieser Arbeit untersuchten Strahlprofile mit konstanter Strahldichte und den beschriebenen Abmessungen. Speziell für einen Zustand der vollständigen Abkühlung zwischen den Pulsen, was einer niedrigen PRF entspricht, ist der Einfluss einer Durchbiegung auf den SSW definitiv auszuschließen.

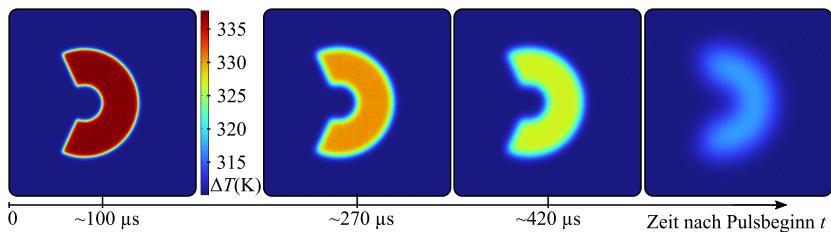


Abbildung 5.13: Temperatuerhöhung im RPE-Gewebe in Kelvin nach Pulsbeginn zu unterschiedlichen Zeitpunkten für ID 17.

Erst, wenn sich die Geometrie der C-Form zu einem kreissymmetrischen Fall (ID 20) schließt, d. h. weniger umfassende Fläche zur Wärmeleitung im Volumen zur Verfügung steht, gleicht die Untersuchung der hinsichtlich der Elongation aus Abs. 5.1.2. Dann ist wiederum ein Einfluss mithilfe der thermischen Modellierung für Pulsfolgen und im Fall einer Hintergrunderwärmung festzustellen. Allerdings ist auch dieser Einfluss ein für dieses Expositionsszenario sehr geringer Einfluss, was an den nah aneinanderliegenden Kurvenverläufen der SSW von ID 1 und ID 20 in Abb. 5.12 ersichtlich ist.

ZUSAMMENFASSUNG DES KAPITELS

- Anhand des Stands der Technik, den thermomechanischen, experimentellen Daten und den thermischen Simulationsdaten leitet diese Arbeit einen Einfluss der Elongation des retinalen Bilds auf den thermischen SSW für Pulsfolgen ab. Diese These wird durch eine Erklärung im thermomechanischen Schädigungsmechanismus und die experimentellen Daten bestätigt, die in dem messtechnischen Aufbau mit neuartiger Strahlformungsmethode bestimmt wurden. Allerdings lässt sich diese These noch nicht validieren, da es viele Einflussfaktoren bei Ex-vivo Explant Experimenten und damit Unsicherheiten gibt.
- Daher werden in dieser Arbeit alle Unsicherheiten und Einflussfaktoren für Ex-vivo Experimente bestimmt, wobei sich eine Unsicherheit für die biologische Variabilität zusammen mit der kleineren, restlichen Unsicherheit durch die Fokussierung von $\pm 26,3\%$ ergibt.
- Darüber hinaus wird das validierte 3D Modell zur Bestimmung thermischer SSW von beliebig geformten, asymmetrischen, retinalen Bildern angewendet. Zudem wird anhand einer Verlaufsdarstellung veranschaulicht, wie das neue 3D-Modell den Stand der Technik in der Bewertung von Charakteristika retinaler Bilder von Laserprodukten erweitert.
- Die wesentlichen Erkenntnisse für die Ermittlung von SSW sind, dass eine gängige Praxis für Ex-vivo Experimente einschließlich geeigneter messtechnischer Aufbauten benötigt wird. Ex-vivo Explant Experimente besitzen speziell hinsichtlich der Automatisierbarkeit, vor allem der Bildanalyse, großes Potential.

6 DISKUSSION UND AUSBLICK

In der Diskussion werden die gewonnenen Erkenntnisse im Hinblick auf die zukünftige Anwendung der in dieser Arbeit weiterentwickelten, experimentellen und simulativen Methoden sowie auf die Lasersicherheitsnorm diskutiert.

6.1 REALITÄTSNAHE, ASYMMETRISCHE, RETINALE BILDER

Retinale Expositionsszenarien und die Berechnungen nach der IEC 60825:1 [11] sind insbesondere bei scannenden, optischen Systemen komplex, vor allem bei gepulster Emission. [10] Zukünftige Technologien und Architekturen werden z. B. aufgrund der Miniaturisierung die Komplexität weiter erhöhen und neue Betrachtungen erfordern. Daher ist eine Analyse von retinalen Bildern scannender, optischer Systeme nötig und die Hersteller müssen bei der Anwendung der Norm diese Komplexität berücksichtigen. Folglich besteht die Notwendigkeit von Augenmodellen, wie künstlichen Augenaufbauten oder Simulationsmodelle (Kapitel 3), um die Expositionsszenarien zu bestimmen.

Anhand der retinalen Bilder bei variierenden Einfallswinkeln und variierender Akkommodation eines Lidarsensors (Abs. 3.2.1) wird aufgezeigt, dass asymmetrische Verteilungen realistisch sind. Zudem können bei Laserprodukten aberrationsbehaftete Bilder vorliegen, die häufig Koma oder elliptische Verzerrungen aufweisen. Diese asymmetrischen oder teilsymmetrischen Bilder sind häufig eine aberrationsbehaftete Verteilung mit einem Zentrum, die zusätzlich durch Objekte im Strahlengang asymmetrisch überlagert werden kann. Für die Entwicklung von Laserprodukten ist eine Betrachtung des Expositionsszenarios einschließlich des retinalen Bilds von Anfang an sinnvoll, um die Produktperformance zu maximieren und Fehlentwicklungen auszuschließen. Speziell die Abschätzung eines elliptischen Bilds im Scavorgang über die

Retina (Abs. 3.4) unterstreicht die Notwendigkeit, die Orientierung des retinalen Bildes im Bezug zur Scanrichtung zu berücksichtigen. Durch die clevere Nutzung dieser Erkenntnisse können scannende, optische Systeme bereits in der Entwicklungsphase hinsichtlich der Lasersicherheit optimiert werden. Es wird für die Lasersicherheitsgremien im Rahmen der Diskussionen über zeitlich varierende, retinale Bilder (engl. time-varying retinal image pattern nach Schulmeister [10]) zu klären sein, ob und wie eine Betrachtung der Scanrichtung und der zeitlichen Bestrahlungsstärke erfolgt. In Kombination dazu spielt die Betrachtung der Asymmetrie und Elongation eine wesentlich Rolle. Eine spezifischere Betrachtung dieser Aspekte würde die Entwicklung höher performanter Laserprodukte fördern und gleichzeitig die Augensicherheit gewährleisten. Es ist eine sehr schwierige Abwägung für die Lasersicherheitsgremien, die Berechnungen so einfach wie möglich zu definieren und gleichzeitig die Expositionsszenarien so komplex wie nötig abzubilden und mithilfe der Sicherheitsfaktoren augensicher zu gestalten. Um Aussagen treffen zu können, ob die Sicherheitsfaktoren bei elongierten, retinalen Bildern zu groß oder klein gewählt sind, werden die in dieser Arbeit weiterentwickelten Methoden benötigt und müssen asymmetrische, retinale Bilder betrachtet werden.

Bei Anwendung der Lasersicherheitsnorm zeigt sich, dass die Komplexität hoch ist und eine mangelhafte Beschreibung einer generellen Praxis eines Augenmodells die praxisnahe Durchführung für die Hersteller erschwert. Für die Produktsicherheit wäre es vorteilhaft, zu einem geeigneten Augenmodell konkrete Skizzen und Rechnungen mit in der Norm anzugeben, damit Hersteller einfacher eine Einhaltung der AEL (z. B. Laserklasse 1) ihres Produkts für den restriktivsten Fall nachmessen oder berechnen können (vgl. Anwendungsbeispiele der Norm von Experten [10, 125, 273]). Es sollte von offizieller Seite, wie der ICNIRP oder der Deutsche Kommission Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik (DKE), ebenfalls konkrete Anwendungsbeispiele geben.

Hinsichtlich der Bestimmung der SSW von realitätsnahen, retinalen Bildern zeigt sich, dass Charakteristiken wie z. B. die Elongation schwer innerhalb der Variabilität aufzulösen sind. Das gilt sowohl für die Variabilität der Ex-vivo Explant Experimente, wie auch der thermischen Modellierung. Mehrere Parametereinflüsse (Spotgrößenabhängigkeit und Einfluss der Elongation) überlagern sich bspw. bei den Untersuchungen in Abs. 5.2.2.

6.2 BESTIMMUNG VON RETINALEM SCHÄDIGUNGSSCHWELLWERTEN

Vor allem die Pulsdauer bestimmt den jeweiligen, dominierenden Schädigungsmechanismus (Abs. 2.3). Dies schränkt den Geltungsbereich fast aller Methoden zur Bestimmung des SSWs auf thermische, thermomechanische und generell auch photochemische Schädigungen ein - eine allgemeingültige Methode für alle Schädigungsmechanismen existiert nicht. Zudem fehlen validierte Modelle zur Beschreibung thermomechanischer und photochemischer Mechanismen, nur für den thermischen Mechanismus gibt es diese. Ein Beispiel ist, dass Ex-vivo Experimente mit Explantgewebe nicht für Langzeitexpositionen geeignet sind. Deshalb zielt diese Arbeit darauf ab, den aktuellen Stand der Technik so zu erweitern, dass eine Bewertung von asymmetrischen, stationären, retinalen Bildern möglich ist. Damit können neuartige Charakteristiken, wie bspw. die Durchbiegung retinaler Bilder (Abs. 5.2.2) untersucht und weiteres Verständnis für die Schädigungsmechanismen erlangt werden.

Bei der Datenbasis für die Lasersicherheitsnorm, fällt eine unzureichende gängige Darstellungsweise und Angabe der SSW sowie der durchgeführten Experimente und Messparameter auf. Dies liegt in der Vergangenheit z. B. an dem Fehlen geeigneter Messgeräte und führt zu erschwerter Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Die Darstellungsweise der SSW und der zugehörigen Messparameter sollte klar aus den Guidelines der ICNIRP [12] oder vergleichbaren Publikationen hervorgehen. Es gibt keine Stellungnahme zur Aussagekraft der jeweiligen Methoden und speziell der Eignung von Ex-vivo Experimenten. In den Guidelines der ICNIRP werden durch Ex-vivo Experimente gewonnene Erkenntnisse, wie z. B. laser-induzierte Mikrokavitationseffekte an Melanosomen [25], publiziert. Dahingegen fehlt im aktuellen Stand der Technik eine Diskussion zur zukünftigen Bestimmung und einheitlichen Darstellung von SSW. Ein kritischer Vergleich der Methoden hilft, deren Weiterentwicklungsbedarf zu identifizieren. Dadurch können ethisch unattraktive und kostenintensive In-vivo Experimente reduziert werden.

Eine zentrale Herausforderung von Ex-vivo Explant Experimenten (Abs. 4.1) ist die Dauerstabilität des Messaufbaus über mehrere Messtage. Dies liegt in der Regel an dem Umfang der Experimente und der Verfügbarkeit des Explantgewebes. Weitere Herausforderungen sind die empfindliche Einkoppelstelle am Faserende und die Aufrechterhaltung der Justage, d. h. Temperaturschwankun-

gen im Labor sind zu vermeiden. Ein alternativer Ansatz, der auf die Einkopplung in eine Faser verzichtet, wird in Abs. 4.1.4 vorgestellt. Eine zentrale Erkenntnis dieser Arbeit ist die Bedeutung des Umgangs mit Einflussfaktoren und Unsicherheiten sowie die Selektion der ungeeigneten Proben und Messpunkte, die klare Definitionen zur Schadensauswertung bedingt (Abs. 4.1.2).

Aus dieser Dissertation lassen sich für die Methode der Ex-vivo Explant Experimente folgende zukünftigen Ziele ableiten, die zu einer vollständigen Akzeptanz inklusive Übertrag der damit gewonnenen, retinalen SSW zum Menschen oder NHP beitragen können:

- Ein zukünftiger Messaufbau könnte ein automatisierter Ex-vivo Schädigungsmessaufbau sein, der die Strahlcharakteristik und Pulsenergie direkt erfasst. Die Integration eines durchstimmbareren Schädigungslasers mit adaptiver Strahlformungsoptik würde die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verbessern. Eine Umsetzung des Konzepts zur Strahlformung aus Abb. 4.5 in Form eines Revolveraufbaus, der es ermöglicht, verschiedene Blenden schnell in den Strahlengang einzuklappen, wäre ideal. Dann können spezifische, retinale Bilder von Laserprodukten untersucht werden. Zudem könnte eine automatische Bildauswertung der Fluoreszenzaufnahmen durch KI erfolgen, um so den Einfluss des Bedieners zu minimieren (Abs. 5.1.3). Mit diesen Aspekten könnten die SSW für die Validierung bestimmter Parameterbereiche erarbeitet und eine umfassende Datenbasis erzeugt werden. Dann sind spezifischere Einzelaussagen zu Parametern hinsichtlich des SSW möglich.
- Die Implementierung höherer PRF könnte dazu beitragen, Parameterbereiche zukünftiger Übertragungstechnologien und Lidar-Technologien zu untersuchen. Hierzu ist die Auswahl geeigneter Strahlquellen mit ausreichender Leistung für die Einzelpulsschädigung entscheidend.
- Eine Reduzierung des Ausschusses der Proben und fehlerhaften Messpunkten ist wesentlich für gute Erfolge.
- Der Einflussfaktor der Fokussierung könnte durch den Einsatz eines Autofokusmoduls minimiert werden.
- Mithilfe dieser Ex-vivo Datenbasis könnte dann die Modellierung zur Übertragbarkeit der SSW zum Menschen durchgeführt werden.

Die Laserinduzierte Zerstörschwelle (engl. Laser Induced Damage Threshold) (LIDT) optischer Oberflächen wird in Schädigungsexperimenten nach der DIN EN ISO 21254-1:2011 [274] bestimmt. Die dabei verwendeten Messaufbauten und die Bestimmung der LIDT besitzen vergleichbare Herausforde-

rungen wie die Bestimmung der retinalen SSW. Obwohl dabei Messparameter wie bspw. die Puls-zu-Puls-Stabilität in der Norm exakt definiert sind [274], ist die Anwendung der Norm in der Kritik und es gibt in der Wissenschaft das Interesse nach einer zusätzlichen Verbesserung der standardisierten Prozesse. Außerdem existiert der Wunsch nach einer wissenschaftlichen Praxis zur Durchführung und Darstellung der Messergebnisse. Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen, wird bei der LIDT optischer Komponenten u. a. eine Durchrochade der Prüflinge über verschiedene Messaufbauten angestrebt bzw. durchgeführt. Im Kontext der Ex-vivo-Experimente könnte ebenfalls ein Vergleich verschiedener Messaufbauten erfolgen, indem ein Prüfling oder eine künstliche Retina mit definiertem SSW bzw. bekannter LIDT eingesetzt wird. Ansätze für einen solchen Prüfling könnten die Verwendung von Quarzglas umfassen oder auf Silizium setzen, da Silizium als einer der am besten erforschten Werkstoffe gilt. Eine Forschung in diesen Bereichen könnte zu präziseren Bestimmungen der SSW und einer Verbesserung der Vergleichbarkeit führen. [275–278]

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass eine gängige Praxis für die Durchführung der Ex-vivo Experimente, den Umgang mit Einflussfaktoren, Darstellung und Interpretation aller SSW im Kontext der Lasersicherheitsnorm vorteilhaft ist. Möglicherweise bietet sich eine öffentliche Datenbank an, die Standardparameter definiert, zur Vergleichbarkeit beiträgt und bei der Strukturierung der Vielzahl der Messparameter hilft. Das Schaffen einer generellen Praxis zur Vergleichbarkeit ist vor allem in Bezug zur Korrektur der SSW mit Korrekturfaktoren nötig. Zur Korrektur von Speckle oder Intensitätsspitzen in Experimenten nutzten andere Wissenschaftler den Korrekturfaktor IMF (Abs. 5.1.1) [35, 187], der jedoch eine Abhängigkeit der Spitzenintensität von der Pixelgröße bzw. der örtlichen Auflösung des Detektors besitzt und damit nicht eindeutig ist. Das generelle Vorgehen mit Korrekturfaktoren sollte einer gängigen Praxis unterliegen. Verwendete Korrekturfaktoren oder -funktionen könnten zudem für den Übertrag der unterschiedlichen Spezies oder Orte (Macula / Paramacula) der Retina erforscht und validiert werden. Ein weiterer Aspekt, in dem diese Arbeit die Notwendigkeit einer gängigen Praxis herausarbeitet, ist die Korrektur der Transmittanz (vgl. Abs. 5.1.2). Durch weitere Forschung und Implementation einer gängigen Praxis dazu wird automatisch das Verständnis zu den Schädigungsmechanismen verbessert werden. Zu berücksichtigende Aspekte einer möglichen, gängigen Praxis für Ex-vivo Explant Experimente und Vorschläge, sowie die Eigenschaften eines Schädigungsmessaufbaus, sind in der Übersichtsdarstellung (Abb. 6.1) zusammengefasst.

Ex-vivo Experimente besitzen den wesentlichen Vorteil, dass sie unabhängig von der intraokularen Streuung sind, sofern, wie in dieser Arbeit, nur Teile der Retina bestrahlt werden. Die intraokulare Streuung ist eine große Unbekannte, vor allem bei In-vivo Experimenten. Es bietet sich daher in diesem Themenfeld weitere Forschung an, um bspw. Schädigungsmodelle zu verbessern.

6.3 BIOLOGISCHE VARIABILITÄT BEI LASERSCHÄDIGUNGSEXPERIMENTEN

Bezüglich des retinalen SSW liegt eine interindividuelle und eine intraindividuelle Variabilität vor (Abs. 2.2.1). Daher besitzt jeder Messpunkt bzw. Ort auf der Retina einen spezifischen SSW. Je Messpunkt kann eine Schädigung nur einmal erfolgen und es gibt bzgl. der Dosis zudem “keinen Zufall hinsichtlich der Antwort” [118]. In der Fachliteratur werden lokale Pigmentflecken als variabler Einfluss des lokalen SSW genannt. [14, 78, 118] Im Übertrag zur LIDT von optischen Komponenten, bei der der Schaden aufgrund eines Materialdefekts auftritt, könnte dann bei dem retinalen SSW ein lokaler Pigmentfleck die Ursache einer Schädigung in bestimmter Höhe sein. Hierbei könnte ein Pigmentfleck die besonders nahe Anordnung von Melanosomen sein. Weiterführend bietet sich daher Forschung an, die die lokalen Messpunkte und die Anordnung der Melosome vor der Bestrahlung und danach hinsichtlich der applizierten Energie nahe des SSW der gesamten Population untersucht.

Im Endergebnis ist der retinale SSW über die gesamte Population kein scharf definierter Schwellwert [13], da eine statistische Auswertung einer Population vorliegt. D. h. der SSW stellt keine Dosis für einen sicheren Schaden dar, sondern eine 50 % Wahrscheinlichkeit, weshalb in der Lasersicherheitsnorm zusätzlich Sicherheits- bzw. Reduktionsfaktoren verwendet werden (Kap. 2).

In dem Messaufbau (Abs. 4.1.2) gibt es trotz der eingebauten Methode zur Fokussierung pro Probe, weiteren Optimierungsbedarf bzgl. der Fokussierung für jeden Messpunkt, z. B. mit einem Autofokusmodul (Abs. 5.1.3; Abs. 6.2). Der Einflussfaktor der biologischen Variabilität könnte genauer bestimmt werden, wenn der Einfluss der Fokussierung weiter minimiert wird. Ansätze dazu finden sich in der vom Autor dieser Arbeit betreuten Arbeit von Stahr [279], wobei hierbei die niedrige Reflektivität des RPE-Gewebes herausfordernd ist.

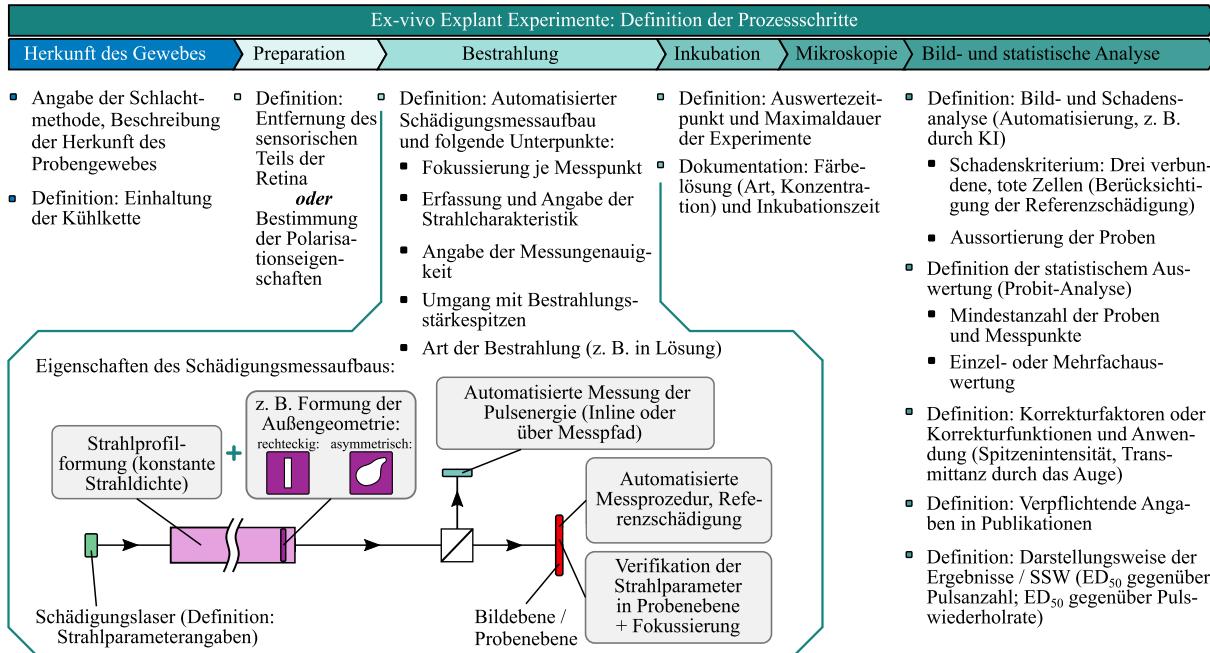


Abbildung 6.1: Schematische Darstellung zur Berücksichtigung der Aspekte einer möglichen, gängigen Praxis für Ex-vivo Explant Experimente. Die Prozessschritte sind in einem zeitlichen Ablauf von links nach rechts dargestellt. Wichtige Erkenntnisse dieser Arbeit und Vorschläge zum Umgang und der Definition der Aspekte sind enthalten, sowie eine schematische Übersicht eines zukünftigen Schädigungsmessaufbaus mit den wichtigsten Eigenschaften skizziert.

6.4 VERWENDUNG THERMISCHES AUGENMODELL

In den Ergebnissen dieser Arbeit wird auf die Berechnungszeit der thermischen Simulation von SSW mit dem 3D Modell und den anderen Modellen (SLM, M. Kotzur) eingegangen und als Lösungsansatz die Verwendung eines hochperformanten Großrechners genannt (Abs. 4.2.4; Abs. 5.2.1). Damit ist es möglich, eine große Anzahl an Expositionsszenarien zu berechnen und die Untersuchung des Symmetrisierungsschrittes der Lasersicherheitsnorm (Abs. 2.9) hinsichtlich der Größe der Reduktionsfaktoren zu überprüfen.

Grundsätzlich ermöglicht die thermische Simulation von SSW mit dem 3D Modell die Untersuchung von asymmetrischen Bildern oder Merkmalen (vgl. zwei Beispiele Abs. 5.2.1) und erweitert damit den Stand der Technik. Es gibt jedoch weiterhin die Limitierung der minimalen, retinalen Bildgröße (3D Modell: 80 µm) je Achse bei homogenen Schichtmodellen (Abs. 5.2.1). Retinale Bilder von scannenden, optischen Systemen, z. B. von Datenbrillen, können jedoch kleiner sein, speziell wenn das Funktionsprinzip eine Fokussierung bedingt. Weitere Forschung könnte eine Validierung des 3D Modells oder vergleichbaren Modells für kleine Bilder prüfen und die Abweichung der thermischen Simulation untersuchen. Des Weiteren gibt es in dem aktuellen Stand der Technik die Frage der minimal zu betrachtenden Spotgröße in der Lasersicherheit (Abs. 3.1.1), da die intraokulare Streuung nicht ausreichend erforscht ist. Daher gilt es die intraokulare Streuung zu untersuchen und, wie weit die in der Realität vorliegende, minimale Spotgröße von Laserprodukten von der von Birngruber et al. [242] gemessenen 7 µm entfernt ist. In einem zweiten Schritt kann dann diese minimale Spotgröße herangezogen werden und Ansätze für eine thermische Modellierung des SSW mithilfe des 3D Modells oder einem Thompson-Gerstmann Modell [132] erarbeitet werden. Ebenso ist eine Kombination oder ein Vergleich aus beiden Modellen denkbar. Gesucht ist ein Modell, dass ein paar wenige RPE-Zellen oder mehrere Melanosomen abbilden kann und den Größenbereich zwischen den genannten Modellen abdeckt.

Bezüglich des MVL-Suchalgorithmus gibt es bei dem 3D Modell ebenfalls Optimierungsbedarf. Die Größe der MVL-Scheibe ist standardmäßig für die Validierung auf 20 µm gesetzt, bei einer Meshgröße von 5 µm. An diesen beiden Größen bietet sich weitere Forschung mit dem Ziel einer Validierung mit weiteren NHP-Daten an, wobei die Meshgröße kleiner als die der MVL-Scheibe gewählt werden sollte.

ZUSAMMENFASSUNG DES KAPITELS

- Eine Betrachtung der asymmetrischen Expositionsszenarien von scannenden, optischen Systemen benötigt geeignete Augenmodelle. Es wird von Lasersicherheitsgremien in Zukunft zu diskutieren sein, inwiefern im Rahmen der Lasersicherheitsnorm eine Betrachtung der komplexen Expositionsszenarien, z. B. hinsichtlich der Elongation und der Scanrichtung, erfolgt.
- Es wird aufgezeigt, wie die Methoden der Ex-vivo Explant Experimente sowie die thermische Simulation mit einem homogenen Schichtmodell für asymmetrische, retinale Bilder erweitert wurden und die Limitierungen der jeweiligen Methoden diskutiert.
- Die Datenbasis der SSW für die Lasersicherheitsnorm ist von einer unzureichenden Darstellungsweise und Angabe der SSW sowie der Messparameter der Experimente geprägt, weshalb eine gängige, allgemeine Darstellung der Ergebnisse angestrebt werden sollte. Eine gängige Praxis für die Darstellung der Ergebnisse und speziell für die Durchführung der Experimente der Ex-vivo Experimente ist vorteilhaft. Aus den Erkenntnissen der Experimente dieser Arbeit wird ein zukünftiger Schädigungsmessaufbau für Ex-vivo Experimente mit Ansätzen der weiteren Verbesserung abgeleitet.
- Zukünftige Forschung im Bereich der intraokularen Streuung ist für die Modellierung des thermischen SSW sowie der minimalen Spotgröße auf der Retina ein wesentliches Kernelement.
- Hinsichtlich der thermischen Modellierung ist es ein Fernziel, entweder das 3D Modell dieser Arbeit für kleinere Spotgrößen zu validieren, oder ein thermisches Modell für den Größenbereich zwischen dem Thompson-Gerstmann-Modell und dem 3D Modell zu finden.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Dissertation betrachtet scannende, optische Lasersysteme in direkter Umgebung des Menschen, wie z. B. Lidarsensoren und Datenbrillen. Im menschlichen Auge kann die von optischen Systemen ausgesendete Laserstrahlung auf der Retina fokussiert werden und kann damit zu einem hohen Schädigungspotential führen. Die Architektur dieser scannenden, optischen Systeme, und damit eng verbunden das Expositionsszenario an der Retina, variiert je nach Anwendungsfall stark spezifisch. Speziell bei scannenden Systemen können u. a. aufgrund des schrägen Einfalls in das Auge und der Teilkomponenten des Systems selbst, asymmetrische, retinale Bilder entstehen. Dass es sich dabei um aberrationsbehaftete und elongierte Bilder handeln kann, zeigt diese Arbeit im Rahmen der Untersuchung der Expositionsszenarien beider Beispiele auf. Für diese asymmetrischen, retinalen Expositionsszenarien gibt es Berechnungsvorschriften und Emissionsgrenzwerte (AEL) der internationalen Lasersicherheitsnorm bei deren Einhaltung entsprechend der Norm nach dem aktuellen Stand der Technik von einem augensicheren Produkt ausgegangen wird. In diesem Kontext der Lasersicherheitsnorm sind in den Berechnungsvorschriften der AEL ein Symmetrisierungsschritt und Sicherheitsfaktoren enthalten.

Die internationale Lasersicherheitsnorm basiert auf einer Datenbasis von (Laser-) Schädigungsschwellwerten (SSW), die fast vollständig in Experimenten und Simulationen mit kreisrunden Expositionsszenarien bestimmt wurden. Die Berechnungsvorschriften dieser Norm betrachten elongierte und asymmetrische Expositionsszenarien nicht direkt, sondern vereinfachen sie auf symmetrische. Eine Methodenerweiterung zur Bestimmung von SSW von elongierten und asymmetrischen Expositionsszenarien drängt sich daher auf, um die Höhe der Sicherheitsfaktoren beurteilen zu können. In der Zukunft könnte es mithilfe weiterentwickelter Methoden möglich sein die Produktparformance und die Produktsicherheit zu steigern, in dem die Höhe der Sicherheitsfaktoren spezifischer bestimmt und durch Lasersicherheitsgre-

mien angepasst wird. Derzeit ist dies für asymmetrische, retinale Bilder auf Grund des Mangels an Methoden zur Bestimmung der SSW für asymmetrische Szenarien nicht möglich. Daher verfolgt die vorliegende Dissertation die Forschungshypothese, ob es mit messtechnischen und simulativen Methoden möglich ist, von den rotationssymmetrischen Fällen abweichende, retinale Expositionsszenarien hinsichtlich des SSW zu untersuchen. Es werden konkret Ex-vivo Experimente mit Explantgewebe und thermische Simulationen durchgeführt. Diese beiden Methoden sind ethisch attraktiver und besser skalierbar als der Goldstandard der Lasersicherheitsnorm, der In-vivo Experimente an Nicht-Humanen Primaten (NHP) umfasst. D.h. im Rahmen dieser Arbeit werden diese beiden Methoden erweitert, sodass sie asymmetrische, retinale Bestrahlungsszenarien abdecken können.

Bei den Ex-vivo Experimenten im Nanosekundenregime dominiert gemäß dem Stand der Technik der thermomechanische Schädigungsmechanismus. Hierbei führen Mikroblasen, die sich um die Melanosome im retinalen Pigmentepithel (RPE) bilden, zu Gewebeschädigungen. Da sowohl Datenbrillen als auch Lidarsensoren im Nanosekundenpulsdauerbereich emittieren oder modulieren, sind Ex-vivo Experimente mit diesen Pulsdauern besonders relevant. Zwei Konzepte zur Erweiterung des optischen Schädigungsmessaufbaus zur Bestrahlung von retinalen Schweinegewebeproben mit einem Strahlprofil konstanter Strahldichte werden präsentiert. Im umgesetzten Konzept wird mit Hilfe einer Multimodefaser das Strahlprofil homogenisiert. Zudem wird durch die Verwendung von Blenden die Außengeometrie des Strahlprofils in der Probenebene anhand der Blendengeometrie geformt. In dieser Arbeit werden erstmals Experimente mit elongierten Strahlprofilen in rechteckiger Geometrie durchgeführt und SSW für Einzelpulse und Pulsfolgen bestimmt. Dies entspricht einer Erweiterung des Stands der Technik und ist mit diesem Konzept zudem für asymmetrische Blendengeometrien möglich.

Als Weiterentwicklung eines validierten, thermischen Simulationsmodells, das ein homogenes, retinale Schichtmodell ist, stellt diese Arbeit das 3D Modell vor. Das 3D Modell ist in der Lage asymmetrische retinale Bilder als pixelbasierte Eingabedatei zu verarbeiten. Zunächst wird in einer Finite-Elemente-Methode-Simulation die Wärmeleitungsgleichung für den Gewebeausschnitt unter Berücksichtigung von absorptionsbasierten, laser-induzierten Wärmequellen gelöst. Dann wird das Temperaturverhalten am kritischsten Punkt extrahiert und in das Arrhenius-Integral eingesetzt. Über die Arrhenius-Kinetik,

die die Konzentration der denaturierten Proteine beschreibt, wird der SSW bestimmt. Die Arbeit zeigt zudem in Verlaufsdarstellungen und einem Beispiel auf, wie die weiterentwickelte Methode asymmetrische Bestrahlungsszenarien betrachtet. In diesem Zuge wird veranschaulicht, wie thermische SSW, mit den Berechnungsvorschriften der Lasersicherheitsnorm die Emissionslimite und schlussendlich die Sicherheitsfaktoren bestimmt werden.

Damit kommt diese Arbeit zu dem Ergebnis, dass es möglich ist SSW von asymmetrischen, retinalen Bildern sowohl im thermischen Schädigungsmechanismus (z. B. bei Pulsdauern im Mikrosekundenregime oder bei einer Hintergrunderwärmung des Gewebes) als auch im thermomechanischen Schädigungsmechanismus (z. B. bei Pulsdauern im Nanosekundenregime) durch Ex-vivo Explant Experimente zu bestimmen. Die Dissertation hebt die Elongation des retinalen Bildes als charakteristisches Merkmal hervor und untersucht diese mithilfe der weiterentwickelten, messtechnischen und simulativen Methoden. Der Einfluss der Elongation kann für eine thermische Schädigung nach dem Stand der Technik vorhandenen Theorie anhand der Simulationsdaten im Falle einer Hintergrunderwärmung bei Pulsfolgen bestätigt werden. Zudem wird anhand der messtechnischen Ergebnisse eine noch nicht bestätigte Hypothese für den thermomechanischen Schädigungsmechanismus abgeleitet, die auf der Annahme basiert, dass dieser von einer Nukleationstemperatur abhängt. Diese These ist ebenfalls an eine Hintergrunderwärmung des Gewebes geknüpft.

In Bezug auf die Ex-vivo-Experimente erweitert diese Arbeit den Stand der Technik, indem sie alle wesentlichen Einflussfaktoren und Messunsicherheiten minimiert und die verbleibenden identifiziert und abschätzt. Die dadurch gewonnenen Erkenntnisse tragen zur generellen Weiterentwicklung und einer möglichen, zukünftigen Anerkennung der Methode bei. Dies ist besonders relevant, da bislang keine Aussagen von Lasersicherheitsgremien wie der ICNIRP zur Qualität und Anerkennung von Ex-vivo-Experimenten und den damit verbundenen SSW vorliegen. In der Diskussion wird die Notwendigkeit einer einheitlichen Praxis für die Darstellung der Ergebnisse und die Durchführung von Ex-vivo-Experimenten hervorgehoben. Darüber hinaus leitet die Arbeit aus den gewonnenen Erkenntnissen einen zukünftigen Schädigungsmessaufbau mit weiteren Verbesserungsvorschlägen ab. Durch die Etablierung einer einheitlichen Praxis und die Durchführung zusätzlicher Experimente könnte in der Zukunft die Untersuchung der unbekannten Parameterbereiche der Datenbasis der Lasersicherheitsnorm effektiver stattfinden.

A ANHANG

A.1 BRECHKRAFT UND AKKOMODATION DES MENSCHLICHEN AUGES

Die relevanten Elemente zur Abbildung im menschlichen Auge und damit des dioptrischen Apparats sind in Tab. A.1 mit den jeweiligen, physikalischen Größen für die Nah- und Ferneinstellung aufgelistet.

Tabelle A.1: Übersicht der physiologischen, optischen Eigenschaften der Komponenten des menschlichen Auges bei Fern- und Nahakkommodation, sortiert nach der Propagation des Lichts in das Auge. Weitere Parameter sind z. B. [58, 75, 193, 280, 281] zu entnehmen. Bedeutende Literaturquellen enthalten die Augenmodelle von Helmholtz [1], Gullstrand (exaktes Augenmodell) [84].

Struktur	Größe	Fernakkommodation	Nahakkommodation
Auge	Brechkraft D (m^{-1})	58,6 [1]; 58,64 [84]; 59 [58, 75, 76]	68,6 [1]; 70,57 [84]
	Axiallänge (mm)	24,0 [58, 84]; 24,4 [75, 76, 282]	analog Fernakk.
Hornhaut	Brechkraft D (ges) (m^{-1})	42,21 [1]; 43 [75, 282]; 43,05 [84]	analog Fernakk.
	Brechungsindex n_r	k.A. [1]; 1,376 [57, 75, 84, 282] 1,367 [58]	analog Fernakk.
	Krümmungsradius r (vordere Fläche) (mm)	8,0 [1]; 7,7 [58, 75, 84, 282]	analog Fernakk.
Kammerwasser	Brechungsindex n_r (vordere Fläche) (mm)	1,336 [1, 57, 75, 84, 282]; 1,337 [58]	analog Fernakk.
Glaskörper	Brechungsindex n_r	1,338 [1]; 1,336 [57, 58, 75, 84, 282]	analog Fernakk.
Linse	Brechkraft D (ges) (m^{-1})	22,88 [1]; 19,11 [84] 19,0 [75, 282]	29,60 [1]; 33,06 [84] 33 [75, 282]
	Brechungsindex (außen) n_r	1,419 [1]; 1,386 [84]; 1,38 [57]	analog Fernakk.
	Brechungsindex (Kern) n_r	k.A. [1]; 1,406 [84]; 1,41 [57]	analog Fernakk.
	Krümmungsradius r (vordere Fläche) (mm)	10,0 [1, 57, 75, 84, 282]; 10,2 [58]	6,0 [1]; 5,33 [84]; 5,3 [57]
	Krümmungsradius r (hintere Fläche) (mm)	-6,0 [1, 58, 84]	-5,5 [1]; -5,33 [84]

A.2 SEHSCHÄRFE / AUFLÖSUNGSVERMÖGEN (VISUS) DES MENSCHLICHEN AUGES

Das Auflösungsvermögen bzw. die Sehschärfe des menschlichen Auges variiert je nach Lage auf der Retina und ist eng mit der Photorezeptordichte verbunden (Abb A.1). Grundsätzlich ist das normale, menschliche Auge in der Lage eine Winkelminute auflösen zu können, d. h. zwei Objekte in einem Abstand zueinander zu unterscheiden, der im Auge einen Differenzwinkel von einer Winkelminute, das sind $0,01666^\circ$, erzeugt. Eine Winkelminute entspricht genau der Sehschärfe am Ort des schärfsten Sehens bzw. dem sogenannten Visus von 1, der sich als Kehrwert aus dem max. aufgelösten Winkel berechnet. Kinder können im Idealfall auch ein Sehschärfe bzw. einen Visus von 1,2–1,6 erreichen. [57, 75] Es existiert zudem noch eine Noniussehschärfe, die bei etwa 5–10 Winkelsekunden Auflösung liegt und das Erkennen von Kontursprüngen, z. B. zwei zueinander verschobenen Linien, beschreibt. Sie kann durch "komplexe Weiterverarbeitung in den nachgeschalteten neuronalen Netzwerken erklärt werden" [75]. [13, 57, 58, 73, 75, 78]

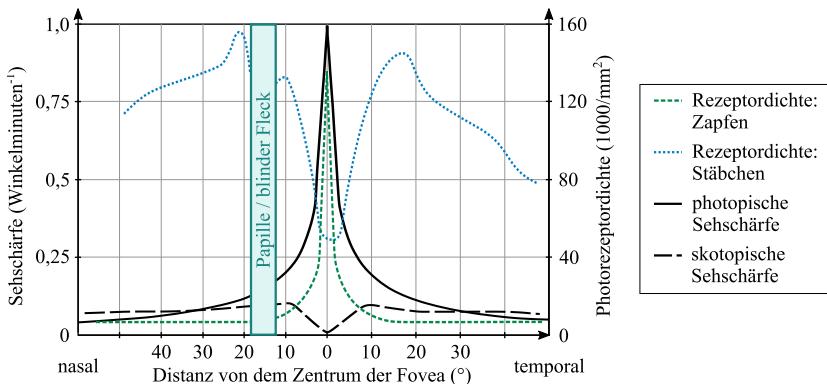


Abbildung A.1: Die Sehschärfe und Photorezeptordichte variieren örtlich bzw. je nach Lage auf der Retina, was in Bezug zur Fovea angegeben ist. Bei heller Umgebung ist die Sehschärfe aufgrund der hohen Photorezeptordichte der Zapfen in Fovea größer (photopisch). Beim Dunkelsehen ist die Sehschärfe generell niedriger und eher abhängig von der Stäbchendichte. Die Papille / blinde Fleck ist etwa bei 15° nasal von der Fovea aus gelegen, bei dem das menschliche Auge keinen Sinneseindruck gewinnen kann. [Werte von [75] mithilfe einer Kurvenanpassung (Fit)]

A.3 BERECHNUNG DER MAXIMALEN ERLAUBTEN ENERGIE (MAE)

Dieser Anhang enthält die Berechnungsvorschriften zugehörig zum Abschnitt 2.8 (Berechnung von maximal zulässigen Bestrahlungswerten). Die MAE “bezieht sich auf die gesamte Strahlungsenergie, die in das Auge eintritt, für die der AEL für die Laserklasse 1 nach der IEC 60825-1 [11] erreicht wird.” [8] Die folgende Ausführung ist mit den Berechnungsvorschriften der IEC 60825-1 [11] und dem ersten Interpretationsblatt [199] konform. Zur Berechnung der MAE wird der intraokulare Faktor η_{Retina} und die Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle α benötigt (Gl. 2.17 bzw. Gl. A.8). Die Winkelausdehnung α beschreibt die retinale Bildgröße und wird durch Variieren der Akzeptanzwinkel γ_x, γ_y mit einer Feldblende im retinalen Bild nach der IEC 60825-1 [11] und den “Guidelines” der INCIRP [12] bestimmt. [283] Die IEC 60825-1 lässt dabei frei, ob die Geometrie der Feldblende eine Ellipse oder ein Rechteck ist. Die beiden Akzeptanzwinkel γ_x, γ_y beschreiben dabei die Breite der Feldblende.

Nach Kotzur et al. [8] entspricht der intraokulare Faktor η_{Retina} der Energie, die in das Auge durch die Pupille eintritt, was nach der Lasersicherheitsnorm eine 7 mm Blende ist. Der intraokulare Faktor η_{Retina} wird berechnet, “indem die in den Feldblenden enthaltene Strahlungsenergie durch die Strahlungsenergie des gesamten Netzhautbildes geteilt wird” [8]. Für eine elliptische Feldblende ergibt sich

$$\eta_{\text{retina}}^{\text{ell}}(\gamma_x, \gamma_y) = \int_0^{2\pi} \int_0^{\sqrt[4]{\left(\frac{g_x}{2} \sin \varphi\right)^2 + \left(\frac{g_y}{2} \cos \varphi\right)^2}} I_{\text{RI}} r \, dr \, d\varphi \quad (\text{A.1})$$

und für eine rechteckige Feldblende

$$\eta_{\text{retina}}^{\text{rect}}(\gamma_x, \gamma_y) = \int_{-\frac{g_y}{2}}^{\frac{g_y}{2}} \int_{-\frac{g_x}{2}}^{\frac{g_x}{2}} I_{\text{RI}} \, dx \, dy, \quad (\text{A.2})$$

wenn ein normalisiertes Bestrahlungsstärkeprofil I_{RI} (gesamte Strahlungsenergie entspricht dem Wert 1) eingesetzt wird. Die Längen g_x und g_y berechnen sich mithilfe der Beziehungen im Luft äquivalenten Modellauge mit

$$g_i = 2 \tan\left(\frac{\gamma_i}{2}\right) 17 \text{ mm}, \quad \text{wobei } i = x, y \quad (\text{A.3})$$

und die Akzeptanzwinkel γ_x, γ_y verwendet werden. Die Länge 17 mm entspricht dem Abstand zwischen der Linse und der Retina. In der Alphaanalyse wird die Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle α so berechnet, dass das “Verhältnis zwischen dem intraokularen Faktor η_{Retina} und dem AEL aus der IEC 60825-1 maximiert wird.” [8]

$$\left\{ \gamma_x, \gamma_y \mid \max \frac{\eta_{\text{retina}}(\gamma_x, \gamma_y)}{\text{AEL}\left(\frac{\gamma_x + \gamma_y}{2}\right)} \right\} \Big|_{\gamma_x = \alpha_x, \gamma_y = \alpha_y}, \quad \text{mit } \gamma_k \in [\alpha_{\min}, \alpha_{\max}(t)]. \quad (\text{A.4})$$

Die beiden Winkelausdehnungen der scheinbaren Quelle α_x und α_y entsprechen der Winkelausdehnung in beide Raumrichtungen x und y und müssen gemäß der IEC 60825-1 im weiteren noch limitiert werden, wobei die minimale Limitierung sich zu

$$\alpha_{\min} = 1,5 \text{ mrad} \quad (\text{A.5})$$

ergibt und die maximale Limitierung zeitabhängig zu

$$\alpha_{\max}(t) = \begin{cases} 5 \text{ mrad}, & \text{für } t < 625 \mu\text{s} \\ 200\sqrt{t} \text{ mrad}, & \text{für } 625 \mu\text{s} \leq t \leq 0,25 \text{ s} \\ 100 \text{ mrad}, & \text{für } t > 0,25 \text{ s}. \end{cases} \quad (\text{A.6})$$

Im nächsten Schritt werden die beiden Winkelausdehnungen α_x und α_y nach der IEC 60825-1 sowie äquivalent zu der in Abschnitt 2.9 (Symmetrisierung der Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle) beschriebenen Berechnungsvorschrift symmetrisiert. Die Winkelausdehnung α ergibt sich durch

$$\alpha = \frac{\alpha_x + \alpha_y}{2}. \quad (\text{A.7})$$

Durch ein Lösen der Gl. A.4 erhält man die Winkel ausdehnung der scheinbaren Quelle α sowie den intraokularen Faktor η_{Retina} und man kann analog zu Gl. 2.17 die MAE berechnen:

$$\text{MAE} = \frac{\text{AEL}(\alpha)}{\eta_{\text{retina}}(\alpha)}. \quad (\text{A.8})$$

A.4 SYMMETRISIERUNG DER WINKELAUSDEHNUNG (KOMPLETTE AUSFÜHRUNG)

Dieser Abschnitt enthält die Beispielrechnung zur Symmetrisierung der Winkel ausdehnung der scheinbaren Quelle α für Abschnitt 2.9.

Für die Berechnung des AELs nach der Lasersicherheitsnorm IEC 60825-1:2014 [195] ist für ein elongiertes, retinale Bild ein Symmetrisierungsschritt der Winkel ausdehnung der scheinbaren Quelle α vorgeschrieben (Gl. A.7). Diese Symmetrisierung überführt die elongierten Abmessungen des retinalen Bilds in einen symmetrischen Fall bzw. bildet das arithmetische Mittel α_{IEC} aus den beiden Winkel ausdehnungen α_x und α_y (Abb. A.2 (a); Gl. A.7). Für die Gesamtberechnung bedeutet dies eine Vereinfachung, da in der weiteren Rechnung mit dem arithmetischen Mittel weiter gerechnet wird. Die beiden relevanten Auswirkungen ausgehend von der Symmetrisierung sind in Abschnitt 2.9 bereits diskutiert und bedeuten, dass die Symmetrisierung von α den eigentlichen thermischen Bestrahlungsfall nicht betrachtet. [9]

Vor der Symmetrisierung wird eine Limitierung der Winkel ausdehnung der scheinbaren Quelle α durchgeführt (α_{\max} and α_{\min} ; Abb. A.2 (b); Gl. A.5 und Gl. A.6). Auch mit dieser Randbedingung gibt es Szenarien, in denen sich die Fläche A der elongierten Bestrahlungsszenarien, speziell von den vorgestellten optischen Systemen, durch die Symmetrisierung ändert. In einer Beispielrechnung mit drei unterschiedlichen Fällen kann dieser Aspekt verdeutlicht werden (Abb. A.2 (b); Parameter siehe Abb. A.3). Es werden dazu MPE von retinalen Bestrahlungen mit retinalen Bildern nach den Berechnungsvorschriften der

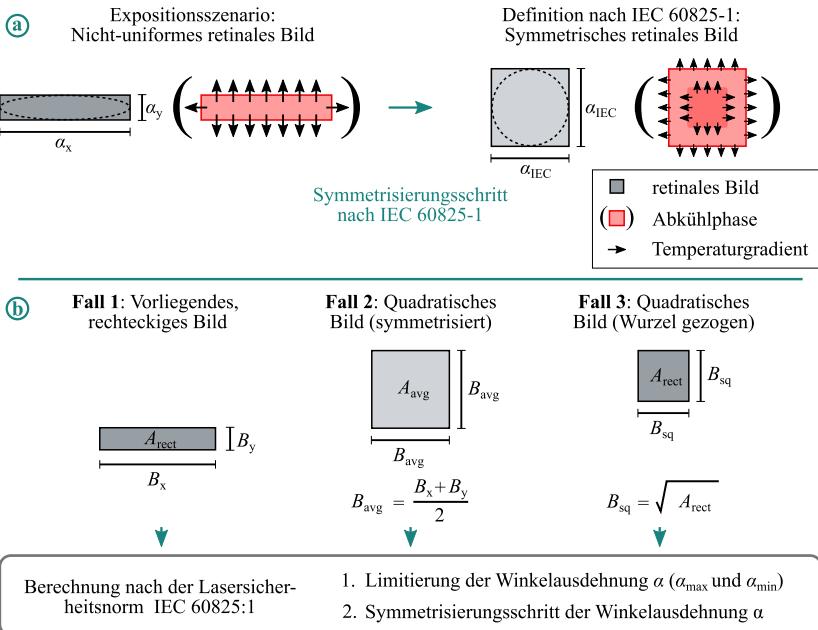


Abbildung A.2: Ein Symmetrisierungsschritt der Lasersicherheitsnorm für elongierte, retinale Bilder führt aufgrund der Mittelwertbildung der Winkelausdehnung α zur einer Änderung der Fläche und des thermischen Bestrahlungsfalls im betrachteten Szenario (a). Die Betrachtung von drei Beispielfällen zu dieser Thematik erfolgt nach den in (b) dargestellten Zusammenhängen. [nach [9]]

IEC 60825-1 [11] bestimmt. Der reale Fall des rechteckigen retinalen Bilds ist Fall 1 mit den Seitenlängen $B_y = 50 \mu\text{m}$ und $B_x = 50 \mu\text{m}$ bis zu $B_x = 1600 \mu\text{m}$, was einem Seitenverhältnis von 1:1 bis zu 1:32 entspricht. Die davon abgeleiteten Fälle 2 und 3 besitzen quadratische Flächen und sind nach den Vorschriften aus Abb. A.2 (b)) erzeugt. Fall 1 und 3 besitzen die selbe Fläche A_{rect} des realen retinalen Bilds. Hingegen entspricht der Fall 2 einer größeren Fläche A_{avg} und damit eine bereits durchgeföhrten Symmetrisierung. Die scheinbare Winkelausdehnung α ergibt sich dazu aus den Seitenlängen B der retinalen Bilder [9, 284]

$$\alpha = 2 \cdot \arctan \left(\frac{B}{2 \cdot 17 \cdot 10^{-3}} \right). \quad (\text{A.9})$$

Die Ergebnisse der drei Fälle sind in Abb. A.3 dargestellt. Je größer das Seitenverhältnis ist, desto größer sind die Unterschiede der MPE und der Flächen A_{avg} im Vergleich zu A_{rect} . Das bedeutet, je größer die Elongation, desto deutlicher wirkt sich der Symmetrisierungsschritt aus, was für Single- und Multipulszenarien gleichermaßen gilt. Obwohl Fall 1 und 3 die gleiche Fläche A_{rect} besitzen und damit die gleiche Bestrahlungsstärke aufweisen, ist der MPE des Fall 1 höher. Wie bereits beschrieben, stellt dies ein erhöhtes Schadenspotential dar, weil mehr Energie zugelassen ist. Dies zeigt eindeutig auf, dass eine Datenbasis von elongierten SSW benötigt wird, um die Augensicherheit zu gewährleisten und die einbezogenen Sicherheitsfaktoren für solche Szenarien bewerten zu können.

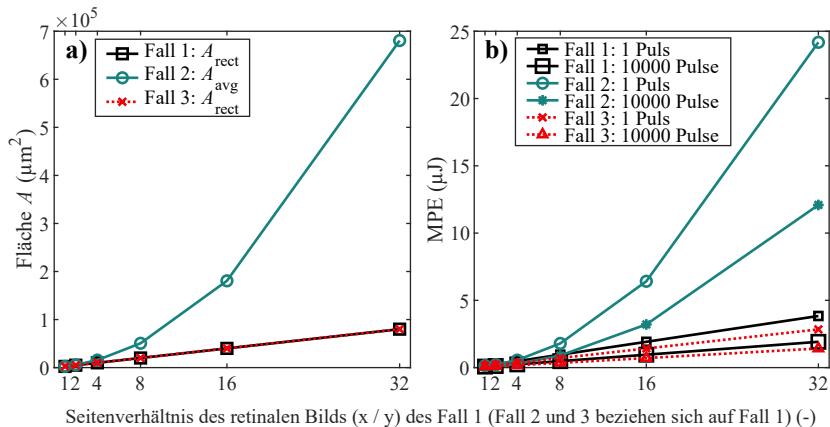


Abbildung A.3: Darstellung der bestrahlten Flächen A (a) sowie der MPE nach der Lasersicherheitsnorm [11] (b) für die drei Beispieldfälle eines Single- und Multipulsszenarios. Je größer das Seitenverhältnis ist, desto größer ist auch der Unterschied der Flächen A_{rect} im Vergleich zu A_{Avg} . Generell nehmen die MPE mit zunehmender Fläche zu, da das Gewebe dann mehr Energie aufnehmen kann. Im Multipulsszenario ist der MPE kleiner als im Singlepulsszenario, da das Risiko eines retinalen Schadens geringer ist. (Parameter aller Fälle: Wellenlänge 532 nm; Pulsdauer 2.2 ns; Pulswiederholrate 1000 Hz.) [nach [9]]

A.5 KÜNSTLICHER AUGENAUFBAU UND BERECHNUNG DER RETINALEN BILDABMESSUNGEN

Mit dem künstlichen Augenaufbau (Abb. 3.3, Abschnitt 3.2) wird die Bestrahlungsstärkeverteilung auf der Retina gemessen. Für eine korrekte Messung der ableitbaren Parameter, wie z. B. der Winkelausdehnung α oder der Bestrahlungsstärke, muss der gesamte künstliche Augenaufbau einschließlich des Detektors validiert werden. Im Folgenden werden die Validierungsschritte des künstlichen Augenaufbaus beschrieben:

- Validierung der Brennweite der Linse: Mit dem Besselverfahren wird die Brennweite mithilfe des Mehrfrequenz Verzerrungstargets “64865” (Edmund Optics Inc., Barrington, NJ ,USA; Sn.:0098) in den Entfernung 10 cm, 40 cm, 60 cm und 100 cm validiert. (Ergebnis: 34,86 mm bei grüner Wellenlänge (Peak 520 nm); Herstellerangabe: 34,91 mm bei 514,5 nm)
- Validierung der Pixelgröße des Detektors: Die Angabe des Herstellers zum Pixelabstand bzw. der Pixelgröße wird für beide Dimensionen durch ein Verschieben eines auf ein Pixel fokussierten Laserspots validiert. Die Länge der Verschiebung über alle Pixel wird durch eine Mikrometerschraube gemessen und auf ein Pixel zurückgerechnet. (Ergebnis: 4,501 μm ; Herstellerangabe: 4,5 μm)
- Validierung der Homogenität des Detektors: Die aufgenommenen Counts des Detektors werden für unterschiedlich große Laserspots an unterschiedlichen Orten auf dem Detektor verglichen, um die Homogenität des Detektors zu überprüfen. Dies enthält auch die Reproduzierbarkeit bei Aufnahmewiederholungen. (Ergebnis: max. Abweichung $\pm 8\%$)
- Validierung der Linearität der gemessenen Antwort: Durch eine Verwendung unterschiedlicher Neutraldichtefilter wird die Linearität der Antwort des Detektors bei zunehmender, optischer Leistung validiert. (Ergebnis: Linearer Plot zeigt keine Auffälligkeiten und nahezu lineares Verhalten.)
- Validierung des Verfahrwegs: Eine korrekte Ausrichtung der Linearachse und der Schritte der Achse wird durch das Anfahren unterschiedlicher Positionen mit geeigneten Längenmessmitteln validiert. Zudem wird eine korrekte Akkommodation durch das Scharfstellen des oben genannten Targets bei den entsprechenden Positionen und Abständen auch softwareseitig validiert.

- Validierung der Größe der Blende: Die Blende wird direkt vor einem Längenmaßstab bzw. dem oben genannten Target platziert und fotografiert. Die Abweichung des Durchmessers vom Zielwert 7 mm wird mit einem Algorithmus aus der Bilddatei bestimmt. (Ergebnis: Durchmesser weicht max. 3% ab.)

Die Bestrahlungsstärkeverteilung auf der Retina wird in Form einer Bilddatei mithilfe des Detektors im Augenaufbau (Abb. 3.3) aufgenommen. Aus dieser Bilddatei kann die Bildgröße auf dem Detektor B_1 mit der Pixelgröße und der Anzahl der beleuchteten Pixel in Richtung der jeweilige Achse x, y bestimmt werden. Wie bereits in Abschnitt 3.2 beschrieben, entspricht die Winkelausdehnung der scheinbaren Quelle im künstlichen Augenaufbau α_1 der Winkel ausdehnung im Auge α_2 bei dem gleichen Bestrahlungsszenario. Um die äquivalente Bildgröße B_2 auf der Retina am Auge zu bestimmen, muss daher eine Umrechnung erfolgen. Zur Umrechnung wird die allgemeine Linsengleichung

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{b} + \frac{1}{g} \quad \Leftrightarrow \quad b = \frac{1}{\frac{1}{f} - \frac{1}{g}} \quad (\text{A.10})$$

verwendet, wobei f die Brennweite der Linse, b die Bildweite und g die Gegenstandsweite ist. Die Bildweite im künstlichen Augenaufbau von der Linse zum Detektor b_{det} berechnet sich mithilfe Gl. A.10 für $b = b_{\text{det}}$ je nach Messdistanz bzw. Gegenstandsweite g und Brennweite f , die wellenlängenabhängig für die Linse im künstlichen Augenaufbau ist. Mithilfe trigonometrischer Abhängigkeiten nach Abb. 3.5 wird in einem ersten Schritt die Winkel ausdehnung der scheinbaren Quelle in beide Achsen $\alpha_{1,x}$ und $\alpha_{1,y}$ zu

$$\alpha_{1,i} = 2 \cdot \arctan \left(\frac{\frac{B_{1,i}}{2}}{b_{\text{det}}} \right) = \alpha_{2,i}, \quad \text{wobei } i = x, y, \quad (\text{A.11})$$

berechnet. In einem zweiten Schritt kann danach die Bildgröße im Auge $B_{2,x}$ und $B_{2,y}$ für das äquivalente Szenario mit

$$B_{2,i} = 2 \cdot \tan \left(\frac{\alpha_{2,i}}{2} \right) \cdot b_{\text{Auge}}, \quad \text{wobei } i = x, y, \quad (\text{A.12})$$

bestimmt werden. Die resultierenden Abmessungen des retinalen Bilds im Auge B_2 sind kleiner als die Abmessungen auf dem Detektor B_1 im eingesetzten künstlichen Augenaufbau (Abb. 3.3).

A.6 AUFNAHME VON RETINALEN BILDERN MIT DEM KÜNSTLICHEN AUGENAUFBAU

In der Arbeit sind retinale Aufnahmen von stationären Einzelpulsszenarien mit dem künstlichen Augenaufbau (Abb. 3.3, Abschnitt 3.2) enthalten. Zur Veranschaulichung sei an dieser Stelle noch ein retinales Bild des realitätsnahen Betriebsmodus bzw. dem horizontalen Linienscan enthalten (Abb A.4).

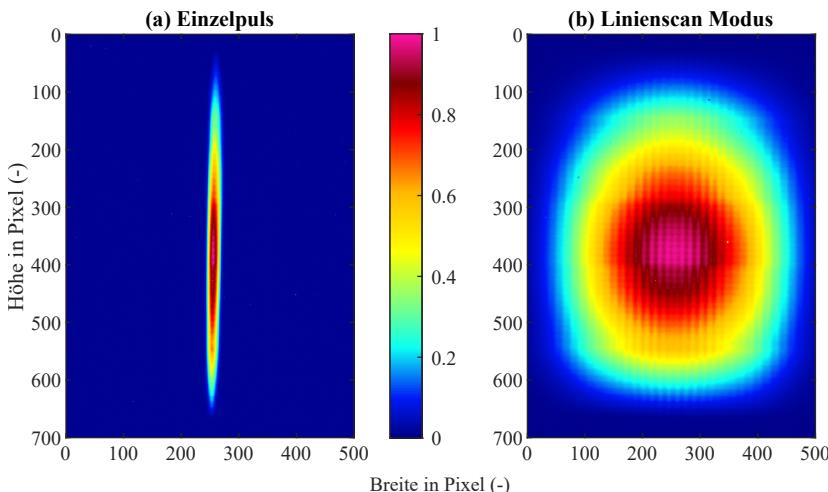


Abbildung A.4: Gegenüberstellung retinaler Bilder eines Lidarsensors mit Linienscan Architektur im Einfachpulsszenario gegenüber dem Betriebsmodus mit vollem Linienscan und Mehrfachpulsen (Entfernung = 400 mm, Einfallswinkel = 0°). Dargestellt ist die relative Intensität.

Dabei wird die auf die Retina bzw. den Detektor fallende, optische Energie von den nacheinander folgenden Pulsen des optischen Systems akkumuliert. Die Aufnahme Abb. A.4 (b) entspricht einem Pupillenüberstrich.

A.7 AUGENMODELL FÜR STRAHLBERECHNUNG

In der Arbeit wird in dem Strahlberechnungsprogramm “ZEMAX” des Herstellers ANSYS, Inc. (Canonsburg, PA, USA) ein Augenmodell für die Simulation

und Bestimmung von retinalen Bildern verwendet. Dazu wird das Augenmodell, was der Hersteller auf seiner Homepage zur Verfügung stellt, für den NIR-Wellenlängenbereich angepasst. Es besteht in Richtung der Strahlpropagation aus der Cornea, der vorderen Augenkammer, der Iris mit dem Durchmesser von 6 mm, der Augenlinsen, dem Glaskörper der Retina als Detektor im nicht sequentiellen Modus (Abb. A.5). Dabei sind die folgenden Grenzflächen mit den Parametern nach Tab. A.2 definiert.

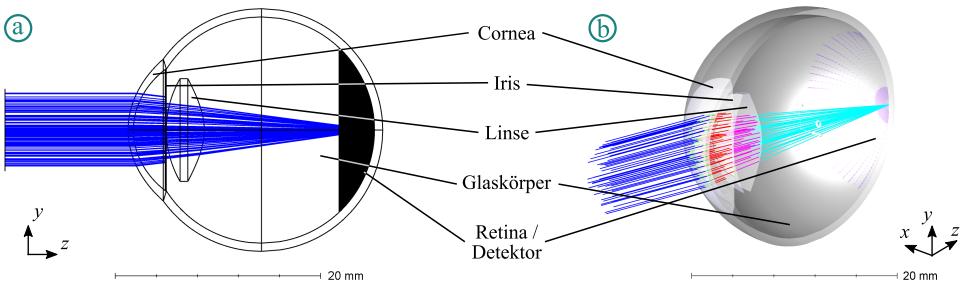


Abbildung A.5: Darstellung des in der Arbeit verwendeten Augenmodells im seitlichen (a) sowie im dreidimensionalen Schnitt (b).

Tabelle A.2: Definitionen des Augenmodells im nicht sequentiellen Modus im Strahlberechnungsprogramm. Die Lichtquelle wird im Gesamtsystem durch das optisch, scannende System ersetzt. Die Spalten bzgl. der Verkipfung sind nicht enthalten, da keine Verkipfung vorhanden.

Obj.	Objekttyp	Kommentar	Ref.	x-Pos.	y-Pos.	z-Pos.	Material	Radius 1	Konisch 1	Radius Apertur	Dicke	Radius 2	Konisch 2
1	Null-Objekt	Referenzpunkt	0	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-	-
2	Lichtquelle	Quelle	1	0,00	0,00	-25,00	-	-	-	-	-	-	-
3	Standard-Linse	Cornea	1	0,00	0,00	-13,00	CORNEA	7,80	-0,50	6,90	0,52	6,70	-0,30
4	Standard-Linse	v. Augenkammer	3	0,00	0,00	0,52	AQUEOUS	6,70	-0,30	5,97	3,20	0,00	0,00
5	Ringvolumen	Iris	4	0,00	0,00	3,10	ABSORB	-	-	3,00	-	-	-
6	Standard-Linse	Glaskörper	4	0,00	0,00	3,20	VITREOUS	0,00	0,00	5,97	20,28	-11,00	0,00
7	Standard-Linse	Linse	6	0,00	0,00	0,00	LENS	10,00	0,00	5,00	3,70	-6,00	-3,25
8	Detektor-Oberfl.	Retina	1	0,00	0,00	11,00	ABSORB	-11,00	0,00	8,00	-	-	-
9	Standard-Oberfl.	Sclera (innen)	8	0,00	0,00	0,00	ABSORB	-11,00	0,00	-5,90	-	-	-
10	Standard-Oberfl.	Sclera (außen)	9	0,00	0,00	0,80	ABSORB	-11,80	0,00	-6,90	-	-	-

A.8 SENSORISCHE RETINA VON TIERMODELLEN UND MENSCH

Die Retina der betrachteten Tiermodelle und des Menschen unterscheiden sich teilweise anhand der Art der Art der Photorezeptoren (Tab. A.3). Menschen und NHP besitzen im Gegensatz zu anderen Säugern ein voll entwickeltes Farbsehen mit drei Zapfenarten. Für die Ex-vivo Explant Experimente ist dies nicht relevant, da die sensorische Retina bei der Präparation entfernt wird.

Tabelle A.3: Anzahl der unterschiedlichen Arten an Photorezeptorzellen im Auge der jeweiligen Säugetiere mit Literaturangaben.

Element	Mensch	NHP	Schwein	Rind	Kaninchen
Stäbchen	1 [77]	1 [285]	1 [286]	1 [285]	1 [285]
Zapfen	3 [77]	3 [285]	2 [286]	2 [285]	2 [285]

A.9 STATISTISCHE AUSWERTUNG / PROBIT-ANALYSE

Aufgrund der biologischen Variabilität und experimentellen Unsicherheiten bei Laserschädigungsexperimenten unterliegen die resultierenden SSW einer bestimmten Wahrscheinlichkeitsverteilung. D. h. es kann auch unterhalb des ED₅₀ zu einer Schädigung kommen. Deshalb wird in der statistischen Auswertung zum SSW eine Dosis-Antwort-Kurve bzw. Dosis-Antwort-Kurve verwendet und eine effektive Dosis (ED₅₀) bestimmt. Die zugrundeliegende Methodik aus der Toxikologie ist die Probit-Analyse, um aus den binären Informationen des Schadens jeden Messpunkts mit zugeordneter Dosis des jeweiligen Expositionsszenarios den SSW = ED₅₀ zu bestimmen. Der Auswertealgorithmus von Finney [150] wird zur Bestimmung der effektiven Dosis genutzt. Dar-

aus hat sich die gängige Praxis für die Lasersicherheit zur Verwendung der Probit-Analyse und dem Software-Tool “ProbitFit” von Lund [267] ergeben.

Wahrscheinlichkeitsverteilung und Probit-Transformation Die aus den Experimenten erhaltenen Daten sind Wahrscheinlichkeiten P , die in einer Transformationen in Probit-Werte in eine lineare Skala überführt werden:

$$\text{Probit}(P) = \Phi^{-1}(P), \quad (\text{A.13})$$

wobei $\Phi^{-1}(P)$ die Inverse der kumulativen Normalverteilungsfunktion ist. Die Wahrscheinlichkeit P für eine Bestrahlung, die mit einer bestimmten Dosis q durchgeführt wurde, ist die Wahrscheinlichkeit für die Schädigung bei dieser Dosis. Dabei folgt die Dosis einer log-normalen Verteilung und der logarithmierte Dosiswert $x = \log_{10}(q)$ wird zur Modellierung verwendet. [267]

Für die Dosis-Antwort-Beziehung wird bei den Experimenten mit variabler Pulsennergie eine Normalverteilung für den Eintritt einer Schädigung angenommen. Diese Normalverteilung besitzt einen Mittelwert μ und einer Standardabweichung σ . Die Dosis-Antwort-Beziehung folgt dann einer logarithmischen Normalverteilung. Daher kann die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung $P(x)$ bei einer bestimmten Dosis q mit

$$P(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int_{-\infty}^x \exp\left[-\frac{(t-\mu)^2}{2\sigma^2}\right] dt \quad (\text{A.14})$$

beschrieben werden. Mithilfe der Probit-Transformation, die von Finney [150] definiert ist zu

$$Y = 5 + \frac{x - \mu}{\sigma}, \quad (\text{A.15})$$

wird die Wahrscheinlichkeitsverteilung in eine lineare Funktion überführt, wobei die Probit-Werte Y um den Faktor 5 verschoben sind. Dies stammt aus der Zeit von Finney [150], wo noch keine Desktop-Computer verfügbar waren und die Rechnungen daher aufwändig. Mithilfe der Verschiebung sind die Probit-Werte alle positiv und die Berechnungen einfacher. [267]

Lineare Regression Die Beziehung zwischen den Probit-Werten und der Dosis kann durch eine sogenannte lineare Regression beschrieben werden.

Dabei wird eine Gleichung aufgestellt, die die Probit-Werte den logarithmierten Dosiswerten x zuordnet: Die Gleichung der Regressionsgerade

$$Y = a + b \cdot x \quad (\text{A.16})$$

enthält den Achsenabschnitt $a = 5 - \frac{\mu}{\sigma}$, die Steigung $b = \frac{1}{\sigma}$ und wie bereits oben beschrieben den logarithmierten Dosiswert $x = \log_{10}(q)$ und den transformierten Probit-Wert Y .

Bestimmung der effektiven Dosis und der Konfidenzintervalle Die ED_{50} , bei der die Wahrscheinlichkeit des Schadens $P = 0,5$, entspricht nach Gl. (A.15) einem Probit-Wert von 5. Wiederum aus der Regressionsgleichung ergibt sich

$$5 = a + b \cdot \text{ED}_{50} \quad \Leftrightarrow \quad \text{ED}_{50} = \frac{5 - a}{b} \quad (\text{A.17})$$

Außerdem wird die vorliegende ED_{50} auf der linearen Skala durch

$$\text{ED}_{50} = \exp(\mu) \quad (\text{A.18})$$

bestimmt. In der Lasersicherheit und den Literaturquellen wird das Ergebnis in der Regel mit 95%-igen Konfidenzintervallen veröffentlicht, um die zugehörige Variabilität und Unsicherheit aus der statistischen Analyse anzugeben. Die Konfidenzintervalle werden mit dem Standardfehler der Regressionskoeffizienten bestimmt. Das 95%-Konfidenzintervall für die ED_{50} ist

$$\text{ED}_{50} \pm z_{\alpha/2} \cdot SE(\text{ED}_{50}) \quad (\text{A.19})$$

mit dem kritischen Wert der Normalverteilung $z_{\alpha/2}$ (z.B. $z_{\alpha/2} = 1,96$ für ein 95%-Konfidenzintervall) und dem Standardfehler der ED_{50} $SE(\text{ED}_{50})$.

Dosis-Antwort-Kurve Eine Dosis-Antwort-Kurve stellt den Zusammenhang zwischen der Dosis und der Wahrscheinlichkeit des Eintreffens einer Schädigung dar. Sie ist eine sigmoidale Kurve und wird daher typischerweise durch eine logarithmische Normalverteilung modelliert. Die Wahrscheinlichkeiten P sind als Funktion der logarithmierten Dosis x mit der Regressionsformel

$$P(x) = \Phi(a + b \cdot x) \quad (\text{A.20})$$

definiert, wobei Φ die kumulative Verteilungsfunktion der Normalverteilung darstellt. Mit dem Verhältnis aus der ED₈₄ und der ED₅₀ wird die Steigung der Dosis-Antwort-Kurve beschrieben und als “Slope” bezeichnet. Diese Steigung der Dosis-Antwort-Kurve ist ein Maß für die Variabilität der Verteilung. Dabei ist diese nicht mit der Steigung der Regressionsgeraden b aus Gl. A.16 zu verwechseln, da b auch als “Slope” bzw. Steigung bezeichnet wird. Es gilt

$$b = \frac{1}{\log_{10}(\text{ED}_{84}/\text{ED}_{50})}, \quad (\text{A.21})$$

im Hinblick auf die beiden Steigungen. [150, 267]

A.10 BESTIMMUNG VON UNSICHERHEITEN INKLUSIVE DER BIOLOGISCHEN VARIABILITÄT

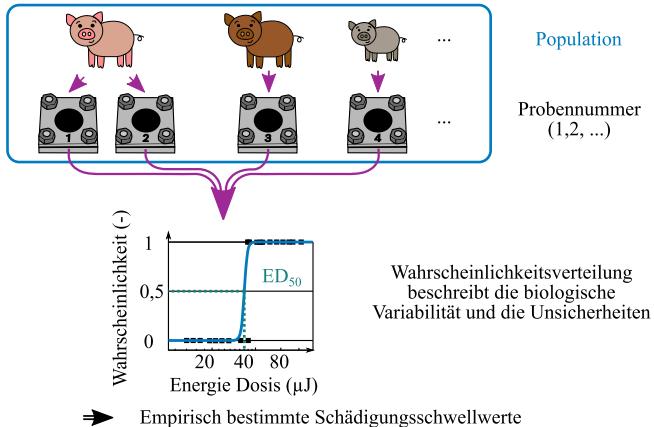
Zur Bestimmung der biologischen Variabilität wird die Methode b (Abb. A.6) zur statistischen Auswertung der Ex-vivo Dosis-Antwort-Daten angewendet. Daraus kann die biologische Variabilität zwischen den einzelnen Proben bestimmt werden, da für jede Probe eine individuelle Dosis-Antwort-Kurve erzeugt wird.

Zudem wird für die Bestimmung der Unsicherheiten des Gesamtprozesses der Ex-vivo Experimente in Verbindung mit Schweinegewebe eine Methode basierend auf der linearen Fehlerfortpflanzung (Gaußsche Fehlerfortpflanzungsgesetz) verwendet. Die Methode bildet die Wurzel aus den Summenquadraten von partiellen Unsicherheiten und ist in Gl. (A.22) beschrieben. Sie berechnet die Gesamtunsicherheit u_y der Funktion y . Dazu werden die Summenquadrate der partiellen Ableitung der Funktion y für die linear unabhängigen Eingangsvariablen $x_i = x_1, x_2, \dots$ und ihre jeweiligen Unsicherheiten $u_i = u_1, u_2, \dots$ benötigt, sodass

$$u_y = \sqrt{\left(\frac{\partial y}{\partial x_1} \cdot u_1 \right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial x_2} \cdot u_2 \right)^2 + \dots}. \quad (\text{A.22})$$

Dadurch kann die jeweilige unbekannte Unsicherheit, die die biologische Variabilität als wesentlichen Beitrag enthält, bestimmt werden. Dies ist dann möglich, wenn linear unabhängige Unsicherheiten u_i vorliegen. Ein vereinfachter Ansatz führt zu der direkten Berechnung der Unsicherheiten, da keine keine

(a) Statistische Analyse eines Expositionsszenarios mit einer Dosis-Antwort-Kurve



(b) Individuelle statistische Analyse pro Probe mit mehreren Dosis-Antwort-Kurven

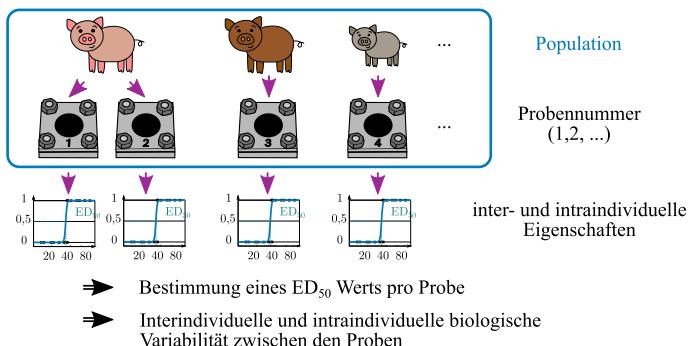


Abbildung A.6: Überblick über die beiden statistischen Methoden zur Auswertung der Ex-vivo Experimente dieser Arbeit. Die statistische Auswertung aller Dosis-Antwort-Daten aller Proben erfolgt über eine Dosis-Antwort-Kurve (a). Dies entspricht der gängigen Praxis für die Lasersicherheit. Speziell für die Bestimmung der biologischen Variabilität wird die Methode b angewendet, bei der alle Proben individuell mit einer individuellen Dosis-Antwort-Kurve ausgewertet werden (b). [nach [116]]

Funktion y für die Gesamtheit der Ex-vivo Experimente aufgestellt werden kann. [116]

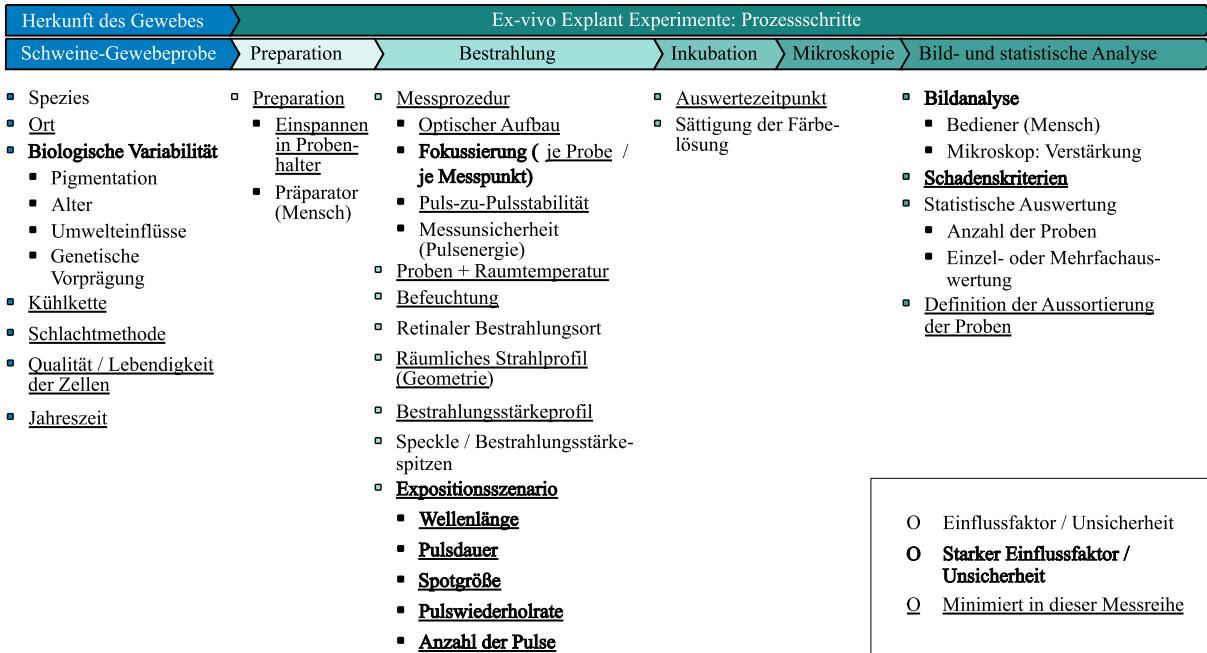


Abbildung A.7: Übersicht über alle, für die Messprozedur und Herkunft der Schweineretina relevanten Einflussfaktoren und Unsicherheiten der Ex-vivo Experimente anhand der Zeitlinie der Experimente. Für die Bestimmung der verbleibenden Unsicherheit, zu der die biologische Variabilität gehört, sind alle unterstrichenen Unsicherheiten in der Messreihe minimiert und weitere abgeschätzt. [nach [116]]

A.11 CHARAKTERISIERUNG DES OPTISCHEN SCHÄDIGUNGSMESSAUFBaus (ZUSÄTZLICHE DATEN)

Zugehörig zu Abs. 4.1.6 sind weiterführende Messdaten und Parameter an dieser Stelle für die Beschreibung des messtechnischen Aufbaus dargestellt.

Spektrale Analyse Für die spektrale Analyse sind in Tab. A.4 alle Ergebnisse, nötigen Parameter zur Messung und ein Fit dargestellt.

Tabelle A.4: Übersicht über die Messwerte und Parameter zur spektralen Analyse des messtechnischen Aufbaus für Ex-vivo Explant Experimente. Der zugehörige Fit ist durch die Software des Spektrometers 'Flame S' (Ocean Insight; Orlando, FL, USA) erstellt. [nach [116]]

Messgröße / Parameter	Wert
Peakwellenlänge (nm)	532,46
Anzahl der Einzeldetections (-)	100
Fit: Zentrale Wellenlänge (nm)	532,18
Fit: FWHM (nm)	2,52
Fit: Full-Width Quarter Maximum (nm)	3,02

Pulsstabilität Die Annäherung des Schädigungslasers an den Zielwert der Pulsenergie wird deutlich, wenn man die Messreihen aus Abb. A.8 (ohne mechanische Blende) und Abb. A.9 (mit mechanischer Blende und dem Abschneiden der ersten 40 Pulse) gegenüberstellt. Die energetische Pulsstabilität verbessert sich durch das Abschneiden der Pulse deutlich. Speziell die vier ersten Pulse der vier Pulspakete aus Abb. A.8 mit wesentlich höherer Energie, die je nach Einlaufphase des Lasers vorhanden und bei anderen Messungen nicht oder teilweise vorhanden waren, werden dadurch sinnvollerweise eliminiert.

In dem Expositionsszenario von acht Pulspaketen mit je 100 Pulsen wird die Pulsenergiestabilität sowie die Stabilität der Pulsperiode (Tab. A.5) bestimmt. Dazu wird mit der In-line Messung über den Detektorkopf bzw. Messgerät die Pulsenergie und der Abstand der Pulse bei der PRF von 20 Hz, was einer Pulsperiode von 50 ms entspricht, erfasst. Die Ergebnisse der Pulsstabilitätsuntersuchungen sind in Tab. A.5 dargestellt.

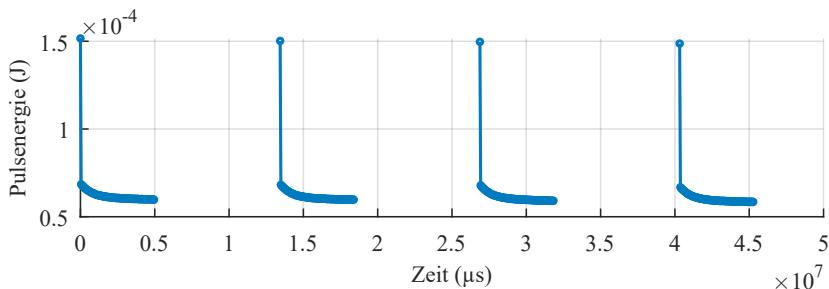


Abbildung A.8: Messung der Pulsenegie von Pulspaketen a 100 Pulse ohne mechanische Blende.

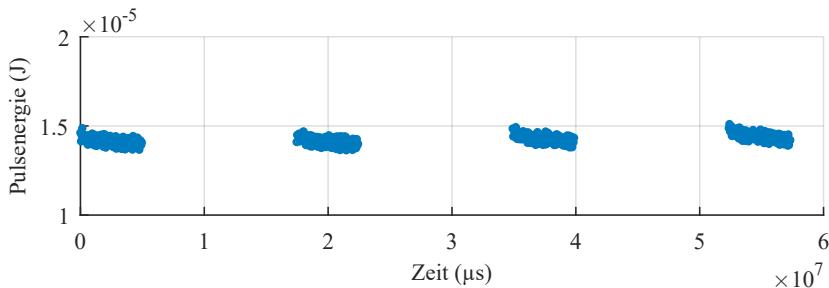


Abbildung A.9: Messung zur Bestimmung der energetischen und zeitlichen Pulsstabilität von Pulspaketen a 100 Pulse mit mechanischer Blende.

Konkrete Messwerte sowie die Abweichung in Prozent sind von der Pulsenegie in Abb. A.10 für die Pulsenegie sowie für die Pulsperiode in Abb. A.11 für das Pulspaket Nr. 5 aus Tab. A.5 dargestellt.

Pulsdauermessung Die Pulsdauer des messtechnischen Schädigungsaufbaus wird mit der schnellen Photodiode "DET025AL/M" (Thorlabs) und dem kalibrierten Oszilloskop "HDO9404-MS" (Teledyne LeCroy, Chestnut Ridge, New York, USA) bestimmt. Dazu wird der gepulste Strahl in Reflexion an einem weißen, Lambert-Beerschen, rückstreuenden Target in der Probenebene vermessen. Die Ergebnisse der Messung sind in Tab. A.6 dargestellt. Die gemessene Pulsdauer von 2,23 ns beinhaltet eine zeitliche Verlängerung der Pulsdauer durch die Propagation bzw. Homogenisierung in der Quadratkernfaser im

Tabelle A.5: Übersicht über die Ergebnisse zur Bestimmung der Pulsenegiestabilität und Pulsperiodendauerstabilität als Standardabweichung in Prozent und maximale Abweichung bei einer Vermessung von 8 Pulspaketen mit je 100 Pulsen. Die Mittelwerte der Pulsenegie aller Pulspakete liegen zwischen $1,413 \cdot 10^{-5}$ und $1,461 \cdot 10^{-5}$ Joule und der Mittelwert der Periodendauer beträgt 49999 μ s (entspricht 20 Hz PRF).

Pulspaket Nr.	Standardabweichung der Pulsenegie (%)	Maximale Energie-abweichung (%)	Standardabweichung der Pulsperioden-dauer (%)	Maximale Abweichung der Pulsperioden dauer (%)
1	1,86	4,92	0,0066	0,0153
2	1,77	3,90	0,0070	0,0153
3	1,68	4,22	0,0078	0,0153
4	1,76	4,52	0,0083	0,0188
5	2,07	4,31	0,0065	0,0153
6	1,82	3,77	0,0070	0,0153
7	1,56	3,30	0,0060	0,0188
8	2,05	4,56	0,0067	0,0155

Vergleich zur Herstellerangabe des Lasers von 1,7 ns. Diese zeitliche Verzögerung wird bspw. in dieser Quelle [287] erklärt. Die Messung der Pulsdauer von Fasern mit der Länge von 5 und 20 Metern im messtechnischen Aufbau zeigte keine größeren Unterschiede bzgl. der Pulsdauer, weshalb dieser Unterschied für die Ex-vivo Experimente vernachlässigt werden kann.

Tabelle A.6: Übersicht zu den Untersuchungen zur Pulsdauer für den messtechnischen Aufbau für Ex-vivo Experimente.

Messgröße / Parameter	Wert
Pulsdauer Mittelwert FWHM (ns)	2,233
Pulsdauer Minimum FWHM (ns)	1,957
Pulsdauer Maximum FWHM (ns)	2,347
Standardabweichung FWHM (ps)	39,26
Anzahl detekтирter Pulse (-)	2169

In-line Pulsenegiemessung Da im messtechnischen Schädigungsmessaufbau die Messung der Pulsenegie in einem vom Probenpfad abgekoppelten Messpfad erfolgt, muss das Verhältnis dieser Pfade bestimmt werden. Die Charakterisierung der beiden Pfade erfolgt daher mit dem selben, kalibrierten Messgerät in Probenebene im einen Pfad und darauffolgenden wechselnd im Messpfad. Je Messung wird der Mittelwert aus sechs Messungen mit je 2000

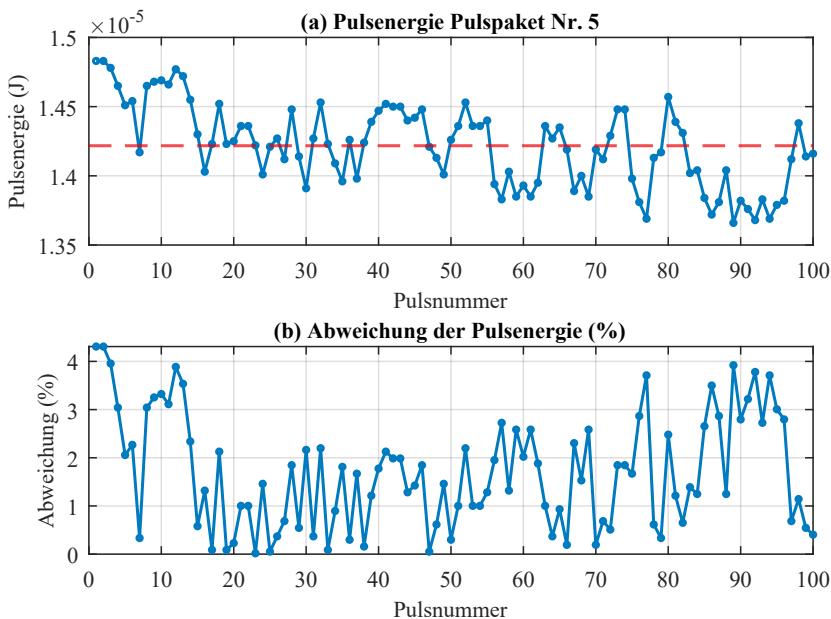


Abbildung A.10: Messung der Pulsenergiestabilität von Pulspaket Nr. 5 (a) sowie zugehörige Abweichung in Prozent (b).

Pulsen pro Messpfad gebildet und mehrfach wechselnd dies in den beiden Pfaden ausgeführt, um zeitliche Schwankungen des Lasers auszugleichen. Zudem werden alle Optiken des Aufbaus eingebaut, wie z. B. das optische Glas "WG12012-A" (Thorlabs), um einen Faktor zu bestimmen, der das Verhältnis der Pulsenergie im Probenpfad im Vergleich zum Messpfad ausdrückt. Bei der Messung wird darauf geachtet, dass die Detektorfläche etwa zu zwei Dritteln gefüllt ist. Für den messtechnischen Aufbau resultiert dieses Vorgehen in einem Faktor von 0,8747. D. h. während der Bestrahlung der Proben entspricht die Pulsenergie in dem Probenpfad dem 0,8747-fachen der Messung im Messpfad bei der In-Line Messung.

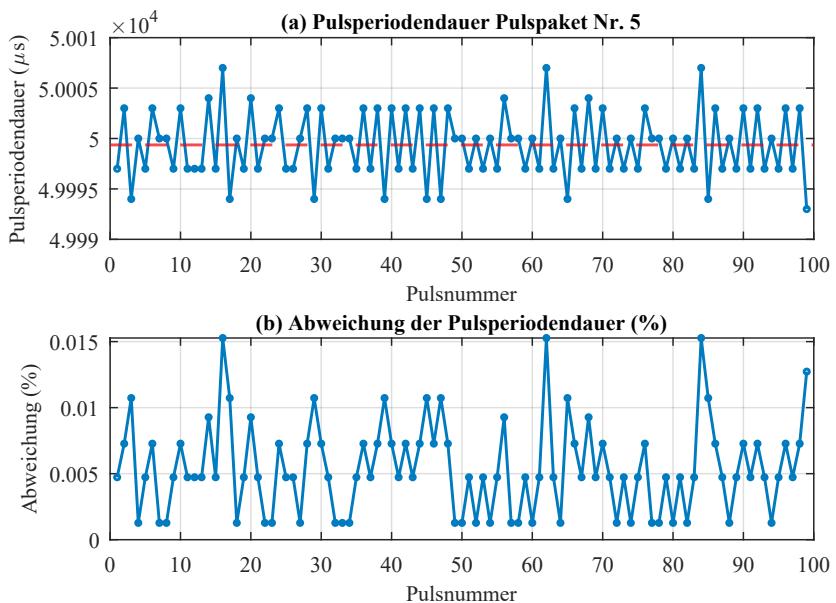


Abbildung A.11: Messung der Pulsperiodendauerstabilität von Pulspaket Nr. 5 (a) sowie zugehörige Abweichung in Prozent (b).

A.12 PARAMETER ZUR THERMISCHEN SIMULATION BEIM SLM UND 3D MODELL

Die Tab. A.7 und Tab. A.8 dieses Abschnitts enthalten alle Parameter zur thermischen Simulation von SSW (Beschreibung der Methodik in Abs. 4.2) für das 3D Modell und das SLM.

Tabelle A.7: Beschreibung der retinalen Schichten und Parameter der Schichten des 3D Modells dieser Arbeit in Anlehnung an das gegen NHP SSW validiertem Augenmodell nach Jean und Schulmeister [41] mit der Bezeichnung Seibersdorf Laboratories Model SLM. [41]

Retinale Schicht	Dicke (μm)	Pigment-konzentration (%)	Reflexion an der Vorderseite (%)
Preretinales und neuronales Gewebe	∞	–	–
Henle-Faserschicht HFS	7	100 (Makulapigmente)	–
Photorezeptorschicht	60	–	–
Pigmentiertes RPE (Macula)	10	100 (Melanin)	2,1
Pigmentiertes RPE (Paramacula)	6	100 (Melanin)	1,7
Nicht-pigmentiertes RPE	4	–	–
Aderhaut CHO	170	11,4 (Melanin), 30 (Blut)	–
Sclera SCL	∞	–	$1 - 0,67 \cdot \exp\{-3 \cdot 10^{-6} \cdot (\lambda - 660)^2\}$

Tabelle A.8: Thermische Eigenschaften des 3D Modells bzw. der Retina sowie Konstanten zur Berechnung des Arrhenius-Modells. Hier werden ebenfalls die Werte in Anlehnung an das validierte SLM von Jean und Schulmeister [41] gewählt. [41]

Parameter	Wert	Einheit
Wärmeleitfähigkeit k_{Leit}	0,6305	$\text{W}/\text{m}/\text{K}$
Spezifische Wärme c_p	4178	$\text{J}/\text{kg}/\text{K}$
Dichte ρ	992	kg/m^3
Anfangstemperatur T_0	310,5	K
MVL-Durchmesser	20 (Mensch), 50 (NHP)	μm
Präexponentieller Faktor A_{Reak}	$1,05 \times 10^{95}$	s^{-1}
Inaktivierungsenergie E_A	$5,99 \times 10^5$	J/mol

A.13 VALIDIERUNG DES 3D MODELLS

Die Abb. A.12 in diesem Abschnitt zeigt alle simulierten Fälle zur Validierung des 3D Modells und die Abweichungen zum SLM und M. Kotzur.

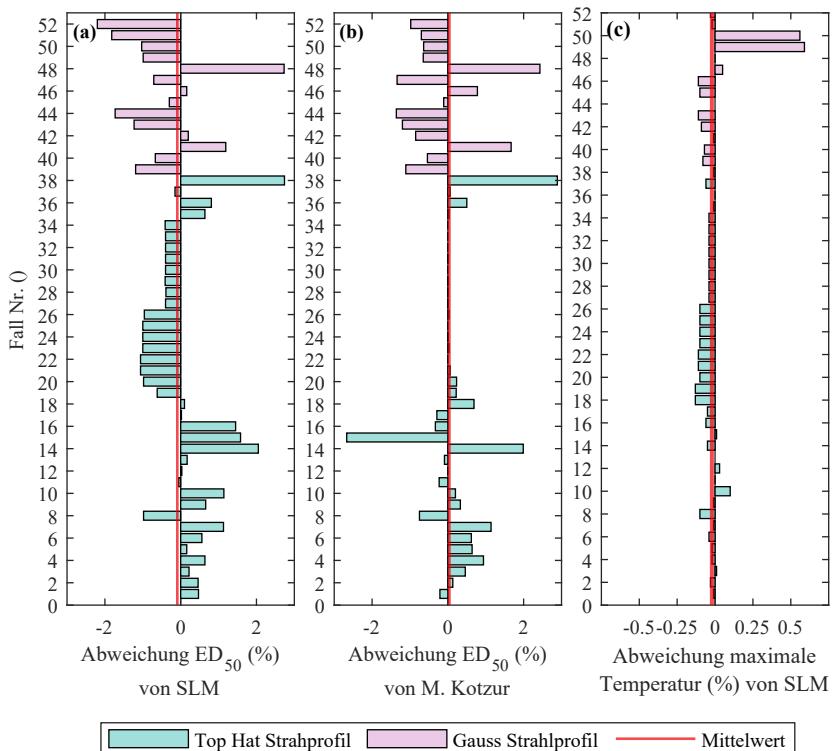


Abbildung A.12: Abweichung des simulierten, thermischen ED₅₀ des 3D Modells gegenüber in der Lasersicherheit und der Literatur anerkanntem SLM (a) und dem Modell nach Kotzur et. al [8] (b). Rechts ist die Abweichung der maximalen Temperatur im MVL des 3D Modells gegenüber dem SLM dargestellt (c).

A.14 WEITERE ERGEBNISSE DER THERMISCHEN SIMULATION

Die in dieser Arbeit simulierten, thermischen ED₅₀, zugehörig zu den Untersuchungen zur Elongation des retinalen Bilds aus Abs. 5.1.2, sind in Tab. A.9

Tabelle A.9: Zum Vergleich zu den Ex-vivo Ergebnissen zugehörigen simulativ bestimmte ED₅₀ SSW mithilfe des M. Kotzur mit Explanteinstellungen. Untersucht werden quadratische und recht-eckige Expositionszonen mit unterschiedlichem Seitenverhältnis, die den Ex-vivo Experimenten entsprechen bei unterschiedlicher PRF. Simulationionsparameter: Wellenlänge: $\lambda = 532$ nm; Pulsdauer: $\tau = 100$ μ s; PRF: 20 Hz [nach [9]], 100 Hz, 300 Hz, 500 Hz.

Spot Nr.	Seitenverhältnis (-)	Fläche (mm ²)	Simulierte ED ₅₀ pro Puls (μ J)			
			1 Puls	10 Pulse	100 Pulse	1000 Pulse
PRF = 20 Hz						
320x320 (1)	1:1	0,1024	221,82	192,00	168,20	145,59
280x280 (2)	1:1	0,0784	168,54	146,57	128,66	111,14
280x140	1:2	0,0392	84,61	74,33	65,24	56,36
280x93,3	1:3	0,0261	56,02	49,37	43,37	37,46
280x70 (3)	1:4	0,0196	41,89	36,99	32,49	28,13
140x140 (4)	1:1	0,0196	41,97	37,06	32,56	28,18
PRF = 100 Hz						
320x320 (1)	1:1	0,1024	221,82	152,26	126,87	109,16
280x280 (2)	1:1	0,0784	168,54	118,58	99,21	85,36
280x140	1:2	0,0392	84,61	63,69	54,00	46,55
280x93,3	1:3	0,0261	56,02	44,25	37,77	32,56
280x70 (3)	1:4	0,0196	41,89	33,98	29,18	25,19
140x140 (4)	1:1	0,0196	41,97	33,28	28,52	24,59
PRF = 300 Hz						
320x320 (1)	1:1	0,1024	221,82	120,02	75,38	63,39
280x280 (2)	1:1	0,0784	168,54	92,73	60,49	51,02
280x140	1:2	0,0392	84,61	50,11	35,68	30,25
280x93,3	1:3	0,0261	56,02	36,04	26,84	22,86
280x70 (3)	1:4	0,0196	41,89	28,64	21,95	18,72
140x140 (4)	1:1	0,0196	41,97	26,52	20,19	17,23
PRF = 500 Hz						
320x320 (1)	1:1	0,1024	221,82	106,49	52,93	43,54
280x280 (2)	1:1	0,0784	168,54	81,78	42,99	35,54
280x140	1:2	0,0392	84,61	43,28	26,29	21,90
280x93,3	1:3	0,0261	56,02	31,32	20,52	17,20
280x70 (3)	1:4	0,0196	41,89	25,21	17,34	14,58
140x140 (4)	1:1	0,0196	41,97	22,75	15,43	12,96

enthalten. In der Lasersicherheit ist neben der im Hauptteil dieser Arbeit verwendeten Darstellungsweise der ED₅₀ gegenüber der Anzahl der Pulse N (vgl. Abb. 5.5) auch die Darstellung der ED₅₀ gegenüber variierender PRF üblich (Abb. A.13). In Abb. A.13 sind die beiden Spotgeometrien mit der selben Fläche, allerdings unterschiedlicher Elongation (Spotgröße th. sim,270x70 (3) und th. sim,140x140 (4)), aufgetragen. In der Darstellung ist das Verhalten, dass der SSW bei zunehmender PRF abnimmt, ersichtlich. Dieses Verhalten gilt für alle betrachteten Spotgeometrien. Da sich die messtechnischen Ergebnisse bzgl. des Einflusses der Elongation sowie die Referenzliteraturquellen alle etwa im selben PRF Bereich von 10–25 Hz befinden (Abb. 5.4) sind diese miteinander annähernd vergleichbar. Es ist jedoch eine Betrachtung in Form der Darstellungsweise aus Abb. A.13 bei höheren PRF nötig, um den Einfluss der Elongation zu untersuchen. Deshalb ist diese Darstellung im Anhang angefügt und diese Betrachtung ergänzt den Abs. 5.1.2.

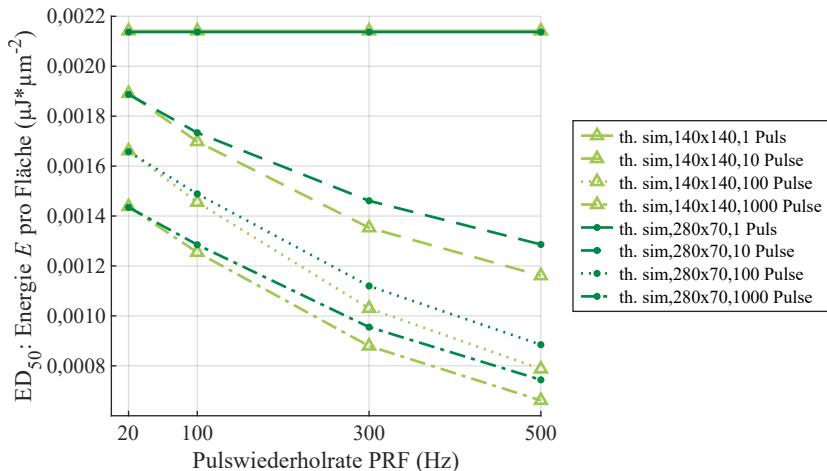


Abbildung A.13: Darstellung der simulierten, thermischen SSW von zwei Spotgeometrien unterschiedlicher Elongation gegenüber der PRF. Da bei höheren PRF eine Hintergrunderwärmung wahrscheinlicher ist und in den betrachteten Fällen vorliegt, nimmt der SSW pro Puls mit zunehmender PRF ab. Bei der elongierten bzw. rechteckigen Spotgeometrie ist diese Abnahme geringer als bei dem symmetrischen Referenzfall (Quadrat).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Helmholtz, *Handbuch der Physiologischen Optik*. Leipzig: Voss, 1867.
- [2] H. Helmholtz, „Über Nachbilder,” in *Amtlicher Bericht über die Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte*, 34. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte 1858 in Karlsruhe. UB Heidelberg, Sep. 1858, S. 225–226.
- [3] H. Helmholtz, *Beschreibung Eines Augen-Spiegels - Zur Untersuchung der Netzhaut im Lebenden Auge*. Springer Berlin Heidelberg, 1851.
- [4] Yole Group, „LiDAR for Automotive and Industrial Applications 2021,” Yole Group, Lyon-Villeurbanne, Frankreich, Tech.Rep., 2021.
- [5] A. Neustadt, „Lidar Sensor for the Optical Detection of a Field of View Working Device or Vehicle with a Lidar Sensor, and Method for the Optical Detection of a Field of View by Means of a Lidar Sensor,” DE Patent 102 019 213 963 A1, Mär. 18, 2021.
- [6] T. Maurer, A. Holleczeck, R. Schnitzer, und T. Hipp, „Lidar Sensor for Optically Detecting a Field of View, Working Apparatus or Vehicle Having a Lidar Sensor, and Method for Optically Detecting a Field of View,” Int. Patent WO2020/038 663 A1, Feb. 27, 2020.
- [7] S. Spiessberger, „Optical System, in Particular Lidar System, and Vehicle,” DE Patent 10 2019 200 764 A1, Jul. 23, 2020.
- [8] S. Kotzur, S. Wahl, und A. Frederiksen, „Simulation of laser-induced retinal thermal injuries for non-uniform irradiance profiles and the applicability of the laser safety standard,” *Optical Engineering*, Vol. 60, Nr. 06, S. 066115, Jun. 2021.
- [9] M. Herbst, S. Kotzur, A. Frederiksen, und W. Stork, „Nanosecond multipulse retinal damage thresholds of elongated irradiance profiles in explant measurements and simulations,” *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 28, Nr. 12, S. 125001, Dez. 2023.

- [10] K. Schulmeister, „Extended Source AEL Analysis of Scanned Laser Emission for IEC 60825-1,” Seibersdorf Labor GmbH, Seibersdorf, Österreich, Tech. Rep., Apr. 2023.
- [11] IEC 60825-1:2014, *Safety of laser products - Part 1: Equipment classification and requirements*. Genf, Schweiz: International Electrotechnical Commission, Mai 2014.
- [12] International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, „IC-NIRP Guidelines on Limits of Exposure to Laser Radiation of Wavelengths between 180 nm and 1,000 μm ,” *Health Physics*, Vol. 105, Nr. 3, S. 271–295, Sep. 2013.
- [13] R. Henderson und K. Schulmeister, *Laser Safety*. New York, NY, USA: Taylor & Francis Group, Dez. 2003.
- [14] D. H. Sliney, J. Mellerio, V.-P. Gabel, und K. Schulmeister, „What is the meaning of threshold in laser injury experiments? Implications for human exposure limits,” *Health Physics*, Vol. 82, Nr. 3, S. 335–347, Mär. 2002.
- [15] M. Jean und K. Schulmeister, „Modeling of laser-induced thermal damage to the retina and the cornea,” in *Image Analysis and Modeling in Ophthalmology*, 1. Aufl. CRC Press, 2014, Kap. 15, S. 265–292.
- [16] C. Skeen, W. Bruce, J. Tips Jr, M. Smith, und G. Garza, „Ocular effects of repetitive laser pulses,” Technology INC, Life Sciences Division, San Antonio, TX, USA, Tech. Rep., 1972.
- [17] R. W. Ebbers und I. L. Dunsky, „Retinal Damage Thresholds for Multiple Pulse Lasers,” *Aerospace Medicine*, Vol. 44, S. 317–318, 1973.
- [18] R. W. Ebbers, „Retinal Effects of a Multiple-Pulse Laser,” *American Industrial Hygiene Association Journal*, Vol. 35, Nr. 5, S. 252–256, Mai 1974.
- [19] W. D. Gibbons und D. E. Egbert, „Ocular Damage Thresholds for Repetitive Pulsed Argon Laser Exposure.” USAF School of Aerospace Medicine, San Antonio, TX, USA, Tech. Rep., 1974.
- [20] H. Hemstreet Jr, J. Connolly, und D. Egbert, „Ocular Hazards of Picosecond and Repetitive-Pulsed Lasers. Volume I. Nd: YAG Laser (1064 nm).” Technology INC, Life Sciences Division, San Antonio, TX, USA, Tech. Rep., 1978.

-
- [21] G. A. Griess, M. F. Blankenstein, und G. G. Williford, „Ocular damage from multiple-pulse laser exposures,” *Health Phys.*, Vol. 39, Nr. 6, S. 921–927, Dec 1980.
 - [22] D. J. Lund, B. E. Stuck, und E. S. Beatrice, „Biological Research in Support of Project MILES.” Letterman Army Institute of Research San Francisco, San Francisco, CA, USA, Tech. Rep., 1981.
 - [23] J. Roider, F. Hillenkamp, T. Flotte, und R. Birngruber, „Microphotocoagulation: selective effects of repetitive short laser pulses.” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 90, Nr. 18, S. 8643–8647, Sep. 1993.
 - [24] D. J. Stolarski, C. P. Cain, C. A. Toth, G. D. Noojin, und B. A. Rockwell, „Multiple pulse thresholds in live eyes for ultrashort laser pulses in the near infrared,” in *SPIE Proceedings*, S. L. Jacques, G. J. Mueller, A. Roggan, und D. H. Sliney, Hrsg., Vol. 3601. SPIE, Jun. 1999, S. 22–26.
 - [25] R. Brinkmann *et al.*, „Origin of retinal pigment epithelium cell damage by pulsed laser irradiance in the nanosecond to microsecond time regimen,” *Lasers in Surgery and Medicine*, Vol. 27, Nr. 5, S. 451–464, Nov. 2000.
 - [26] C. Framme *et al.*, „Threshold Determinations for Selective Retinal Pigment Epithelium Damage With Repetitive Pulsed Microsecond Laser Systems in Rabbits,” *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, Vol. 33, Nr. 5, S. 400–409, Sep. 2002.
 - [27] G. Schüle, „Mechanismen und On-line Dosimetrie beiselektiver RPE Therapie,” Dissertation, Universität zu Lübeck, Jan. 2003.
 - [28] C. Framme, G. Schuele, J. Roider, R. Birngruber, und R. Brinkmann, „Influence of pulse duration and pulse number in selective RPE laser treatment,” *Lasers in Surgery and Medicine*, Vol. 34, Nr. 3, S. 206–215, Mär. 2004.
 - [29] J. Roegener, R. Brinkmann, und C. P. Lin, „Pump-probe detection of laser-induced microbubble formation in retinal pigment epithelium cells,” *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 9, Nr. 2, S. 367–371, Mär. 2004.
 - [30] G. Schuele, M. Rumohr, G. Huettmann, und R. Brinkmann, „RPE Damage Thresholds and Mechanisms for Laser Exposure in the Microsecond-

- to-Millisecond Time Regimen,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 46, Nr. 2, S. 714–719, Feb. 2005.
- [31] C. Framme *et al.*, „Investigation of selective retina treatment (SRT) by means of 8 ns laser pulses in a rabbit model,” *Lasers in Surgery and Medicine*, Vol. 40, Nr. 1, S. 20–27, Jan. 2008.
 - [32] B. J. Lund, D. J. Lund, und P. R. Edsall, „Damage threshold from large retinal spot size repetitive-pulse laser exposures,” in *ILSC 2009: Proceedings of the International Laser Safety*. Laser Institute of America, 2009.
 - [33] B. J. Lund, D. J. Lund, und P. R. Edsall, „Damage Threshold from Large Retinal Spot Size Repetitive-pulse Laser Exposures,” *Health Physics*, Vol. 107, Nr. 4, S. 292–299, Okt. 2014.
 - [34] B. J. Lund, D. J. Lund, P. R. Edsall, und V. D. Gaines, „Laser-induced retinal damage threshold for repetitive-pulse exposure to 100- μ s pulses,” *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 19, Nr. 10, S. 105006, 2014.
 - [35] S. Lipp, „Untersuchung der Augensicherheit durch Multi-Pulsbestrahlung für LiDAR-Anwendungen,” Dissertation, Karlsruher Institut für Technology, 2021.
 - [36] Yole Group, „LiDAR for Automotive and Industrial Applications 2022,” Yole Group, Lyon-Villeurbanne, Frankreich, Tech.Rep., 2022.
 - [37] D. J. Lund, R. C. Hollins, und K. Schulmeister, „Dependence of Retinal Thermal Injury Threshold on Size and Profile of Laser Image,” in *Biomedical Implications of Military Laser Exposure*, B. E. Stuck, V. Tepe, und J. W. Ness, Hrsgg. Borden Institute, US Army Medical Center of Excellence, 2020, Kap. 10, S. 178–218.
 - [38] D. J. Lund und B. J. Lund, „Laser-induced ocular effects in the retinal hazard region,” in *Biomedical Implications of Military Laser Exposure*, B. E. Stuck, V. Tepe, und J. W. Ness, Hrsgg. Borden Institute, US Army Medical Center of Excellence, 2020, Kap. 9, S. 171–186.
 - [39] M. E. Warren *et al.*, „Low-divergence high-power VCSEL arrays for lidar application,” in *SPIE Proceedings, Vertical-Cavity Surface-Emitting Lasers XXII*, K. D. Choquette und C. Lei, Hrsgg., Vol. 10552. SPIE, Feb. 2018, S. 105520E.
 - [40] D. J. Lund und D. H. Sliney, „A New Understanding of Multiple-Pulsed Laser-Induced Retinal Injury Thresholds,” *Health Physics*, Vol. 106, Nr. 4, S. 505–515, Apr. 2014.

-
- [41] M. Jean und K. Schulmeister, „Validation of a computer model to predict laser induced retinal injury thresholds,” *Journal of Laser Applications*, Vol. 29, Nr. 3, S. 032004, Aug. 2017.
 - [42] D. J. Lund und P. R. Edsall, „Action spectrum for retinal thermal injury,” in *SPIE Proceedings*, P. O. Rol, K. M. Joos, F. Manns, B. E. Stuck, und M. Belkin, Hrsgg., Vol. 3591. SPIE, Jun. 1999, S. 324–334.
 - [43] S. Kotzur, „Development of software-based methods to evaluate the eye safety of laser based optical systems,” Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen, Jul. 2024.
 - [44] E. S. Beatrice und D. J. Lund, „Characteristics of damage produced by non-circular retinal laser radiation. Interim report, 1 May–31 Jul 1976,” Letterman Army Inst. of Research San Francisco CA, San Francisco, CA, USA, Tech. Rep., Okt. 1976.
 - [45] R. W. Ebbers, „Retinal Effects of Multiple Pulse Gallium Arsenide Laser,” USAF School of Aerospace Medicine, San Antonio, TX, USA, Tech. Rep., 1972.
 - [46] K. Schulmeister *et al.*, „Retinal thermal laser damage thresholds for different beam profiles and scanned exposure,” in *SPIE Proceedings, Ophthalmic Technologies XVIII*, F. Manns, P. G. Söderberg, A. Ho, B. E. Stuck, und M. Belkin, Hrsgg., Vol. 6844. SPIE, Feb. 2008, S. 68441L.
 - [47] S. Kotzur, S. Wahl, und A. Frederiksen, „Simulation of laser induced retinal thermal injuries for non-uniform irradiance profiles and their evaluation according to the laser safety standard,” in *SPIE Proceedings, Tissue Optics and Photonics*, Z. Zalevsky, V. V. Tuchin, und W. C. Blondel, Hrsgg., Vol. 11363. SPIE, Apr. 2020, S. 1136314.
 - [48] C. A. Oian, B. A. Rockwell, und R. J. Thomas, „Simulation-based analysis of arbitrary asymmetric retinal images,” in *ILSC 2019: Proceedings of the International Laser Safety*. Laser Institute of America, 2019.
 - [49] P. K. Kennedy *et al.*, „Laser-induced retinal damage thresholds for annular retinal beam profiles,” in *SPIE Proceedings*, S. L. Jacques und W. P. Roach, Hrsgg., Vol. 5319. SPIE, Jul. 2004, S. 258–266.
 - [50] C. Alt *et al.*, „Selective targeting of the retinal pigment epithelium using an acousto-optic laser scanner,” *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 10, Nr. 6, S. 064014, 2005.

- [51] C. Framme *et al.*, „Selective Targeting of the Retinal Pigment Epithelium in Rabbit Eyes with a Scanning Laser Beam,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 48, Nr. 4, S. 1782–1792, Apr. 2007.
- [52] J. Husinsky, „Experimental ex-vivo studies of laser-induced thermal damage of the bovine retina for single pulse, multiple pulse, and scanned exposures to improve laser safety standards,” Dissertation, Technische Universität Wien, 2008.
- [53] K. Schulmeister *et al.*, „Damage thresholds for scanned exposure of the retina,” in *ILSC 2009: Proceedings of the International Laser Safety*. Laser Institute of America, 2009, S. 79–83.
- [54] M. Herbst, S. Kotzur, A. Frederiksen, und W. Stork, „Simulated thermal retinal damage thresholds for coherent optical sources forming asymmetrical retinal images in the eye,” in *SPIE Proceedings, Tissue Optics and Photonics III*, Z. Zalevsky, V. V. Tuchin, und W. C. Blondel, Hrsgg., Vol. 13010. SPIE, Jun. 2024, S. 130100B.
- [55] A. J. Welch und M. J. Gemert, Hrsgg., *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*, 2. Aufl. Springer Dordrecht, 2011.
- [56] W. Demtröder, *Experimentalphysik 2*, 7. Aufl. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2017.
- [57] F. Pedrotti, L. Pedrotti, W. Bausch, und H. Schmidt, *Optik für Ingenieure - Grundlagen*, 3. Aufl. Wiesbaden: Springer, 2005.
- [58] J. Bille und W. Schlegel, Hrsgg., *Medizinische Physik 3*, 1. Aufl. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, 2005.
- [59] U. Harten, „Optik,” in *Physik: Eine Einführung für Ingenieure und Naturwissenschaftler*, 9. Aufl. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2024, S. 303–370.
- [60] E. Hering, R. Martin, und M. Stohrer, „Optik,” in *Physik für Ingenieure*, 13. Aufl. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2021, S. 435–543.
- [61] M. H. Niemz, *Laser-Tissue Interactions*, 4. Aufl. Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2019.
- [62] J. T. Walsh, „Basic Interactions of Light with Tissue,” in *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*. Springer Netherlands, 2010, S. 13–26.

- [63] H. H. Jaffe und A. L. Miller, „The fates of electronic excitation energy,” *Journal of Chemical Education*, Vol. 43, Nr. 9, S. 469, Sep. 1966.
- [64] K. Schulmeister und M. Jean, „Manifestation of the strong non-linearity of thermal injury,” *The World’s Leading Conference on Laser Safety, ILSC 2011 - International Laser Safety Conference*, S. 201–204, Jan. 2011.
- [65] K. Schulmeister *et al.*, „Ex vivo and computer model study on retinal thermal laser-induced damage in the visible wavelength range,” *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 13, Nr. 5, S. 054038, 2008.
- [66] C. D. Clark, M. L. Denton, und R. J. Thomas, „Mathematical model that describes the transition from thermal to photochemical damage in retinal pigment epithelial cell culture,” *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 16, Nr. 2, S. 020504, 2011.
- [67] A. J. Welch und G. D. Polhamus, „Measurement and Prediction of Thermal Injury in the Retina of the Rhesus Monkey,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. BME-31, Nr. 10, S. 633–644, Okt. 1984.
- [68] S. Arrhenius, „Über die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Inversion von Rohrzucker durch Säuren,” *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, Vol. 4, Nr. 1, S. 226–248, Jul. 1889.
- [69] S. L. Jacques, „Ratio of entropy to enthalpy in thermal transitions in biological tissues,” *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 11, Nr. 4, S. 041108, 2006.
- [70] M. Menzinger und R. L. Wolfgang, „Bedeutung und Anwendung der Arrhenius-Aktivierungsenergie,” *Angewandte Chemie*, Vol. 81, Nr. 12, S. 446–452, Jun. 1969.
- [71] R. Birngruber, F. Hillenkamp, und V. P. Gabel, „Theoretical investigations of laser thermal retinal injury,” *Health Physics*, Vol. 48, Nr. 6, S. 781–796, 1985.
- [72] R. T. Borlinghaus, *Konfokale Mikroskopie in Weiß*, 1. Aufl. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016.
- [73] D. Sliney und M. Wolbarsht, *Safety with Lasers and Other Optical Sources: A Comprehensive Handbook*. Springer US, 1980.
- [74] J. N. Tinsley *et al.*, „Direct detection of a single photon by humans,” *Nature Communications*, Vol. 7, Nr. 1, Jul. 2016.

- [75] U. Eysel, „Sehsystem und Augenbewegungen,” in *Physiologie*, 9. Aufl., H.-C. Pape, A. Kurtz, und S. Silbernagl, Hrsgg. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2019.
- [76] S. Frings und F. Müller, „Visuelles System,” in *Duale Reihe Physiologie*, 4. Aufl., J. C. Behrends *et al.*, Hrsgg. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2021.
- [77] J. Kirsch, „Auge - Sehorgan,” in *Duale Reihe Anatomie*, 5. Aufl., G. Aumüller *et al.*, Hrsgg. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2020.
- [78] D. H. Sliney, J. Mellerio, und K. Schulmeister, „Implications of using ED-50 and probit analysis in comparing retinal injury threshold data,” in *SPIE Proceedings*, B. E. Stuck und M. Belkin, Hrsgg., Vol. 4246. SPIE, Mai 2001, S. 128–137.
- [79] N. Ulfig, *Kurzlehrbuch Histologie*, 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2019.
- [80] R. Lüllmann-Rauch und E. Asan, *Taschenlehrbuch Histologie*, 6. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2019.
- [81] M. Schünke, E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll, und K. Wesker, *PRO-METHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie: LernAtlas der Anatomie*, 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2018.
- [82] R. Navarro, „The Optical Design of the Human Eye: a Critical Review,” *Journal of Optometry*, Vol. 2, Nr. 1, S. 3–18, 2009.
- [83] O. Bayer, „Sakkaden zu bewegten und stationären Zielen,” Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, 2005.
- [84] H. Helmholtz, A. Gullstrand, J. Kries, und W. Nagel, *Handbuch der Physiologischen Optik*, 3. Aufl. Leipzig: Voss, 1909.
- [85] S. R. Uhlhorn, D. Borja, F. Manns, und J.-M. Parel, „Refractive index measurement of the isolated crystalline lens using optical coherence tomography,” *Vision Research*, Vol. 48, Nr. 27, S. 2732–2738, Dez. 2008.
- [86] O. Strauss, „The Retinal Pigment Epithelium in Visual Function,” *Physiological Reviews*, Vol. 85, Nr. 3, S. 845–881, Jul. 2005.
- [87] K. Schulmeister, „Concepts in dosimetry related to laser safety and optical-radiation hazard evaluation,” in *SPIE Proceedings*, B. E. Stuck und M. Belkin, Hrsgg., Vol. 4246. SPIE, Mai 2001, S. 104–116.

- [88] H. J. Eichler und J. Eichler, *Laser - Bauformen, Strahlführung, Anwendungen*, 8. Aufl. Berlin: Springer Vieweg, 2015.
- [89] E. A. Böttner und J. R. Wolter, „Transmission of the ocular media,” *Investigative ophthalmology & visual science*, Vol. 1, Nr. 6, S. 776–783, 1962.
- [90] E. A. Boettner, „Spectral Transmission of the Eye,” The University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA, Tech. Rep., Jul. 1967.
- [91] C. Schneeweiss, J. Eichler, und M. Brose, *Leitfaden für Laserschutzeintragte: Ausbildung und Praxis*, 1. Aufl. Berlin: Springer-Verlag GmbH, 2017.
- [92] P. Ramtohul, D. Cabral, S. Sadda, K. B. Freund, und D. Sarraf, „The OCT angular sign of Henle fiber layer (HFL) hyperreflectivity (ASHH) and the pathoanatomy of the HFL in macular disease,” *Progress in Retinal and Eye Research*, Vol. 95, S. 101135, Jul. 2023.
- [93] F. Antwerpes. Henle-Faserschicht. (2024, Sep. 4). [Online] Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Henle-Faserschicht>
- [94] M. Trieschmann *et al.*, „Macular pigment in the human retina: histological evaluation of localization and distribution,” *Eye*, Vol. 22, Nr. 1, S. 132–137, Mär. 2007.
- [95] B. R. Hammond, B. R. Wooten, und D. M. Snodderly, „Individual variations in the spatial profile of human macular pigment,” *J. Opt. Soc. Am. A*, Vol. 14, Nr. 6, S. 1187–1196, Jun 1997.
- [96] M. Istrate *et al.*, „Photoprotection role of melanin in the human retinal pigment epithelium. Imaging techniques for retinal melanin,” *Romanian Journal of Ophthalmology*, Vol. 64, Nr. 2, S. 100–104, Jun. 2020.
- [97] D.-N. Hu, J. D. Simon, und T. Sarna, „Role of Ocular Melanin in Ophthalmic Physiology and Pathology,” *Photochemistry and Photobiology*, Vol. 84, Nr. 3, S. 639–644, Mai 2008.
- [98] X. Shu, H. Li, B. Dong, C. Sun, und H. F. Zhang, „Quantifying melanin concentration in retinal pigment epithelium using broadband photoacoustic microscopy,” *Biomedical Optics Express*, Vol. 8, Nr. 6, S. 2851, Mai 2017.
- [99] Y. Liu *et al.*, „Comparisons of the Structural and Chemical Properties of Melanosomes Isolated from Retinal Pigment Epithelium, Iris and Choroid of Newborn and Mature Bovine Eyes,” *Photochemistry and Photobiology*, Vol. 81, Nr. 3, S. 510–516, Apr. 2007.

- [100] J. Neumann und R. Brinkmann, „Nucleation and dynamics of bubbles forming around laser heated microabsorbers,” in *SPIE Proceedings*, H. van den Bergh und A. Vogel, Hrsg., Vol. 5863. SPIE, Jun. 2005, S. 586307.
- [101] M. W. Kelly, „Intracellular cavitation as a mechanism of short-pulse laser injury to the retinal pigment epithelium,” Dissertation, Tufts University, 1997.
- [102] M. Boulton und P. Dayhaw-Barker, „The role of the retinal pigment epithelium: Topographical variation and ageing changes,” *Eye*, Vol. 15, Nr. 3, S. 384–389, Mai 2001.
- [103] V. K. Pustovalov und B. Jean, „Melanin Granule Models for the Processes of Laser-Induced Thermal Damage in Pigmented Retinal Tissues. I. Modeling of Laser-Induced Heating of Melanosomes and Selective Thermal Processes in Retinal Tissues,” *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 69, Nr. 1, S. 245–263, Jul. 2006.
- [104] P. Wiriyasermkul, S. Moriyama, und S. Nagamori, „Membrane transport proteins in melanosomes: Regulation of ions for pigmentation,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, Vol. 1862, Nr. 12, S. 183318, Dez. 2020.
- [105] S. Y. Schmidt und R. D. Peisch, „Melanin concentration in normal human retinal pigment epithelium. Regional variation and age-related reduction.” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 27, Nr. 7, S. 1063–1067, Jul. 1986.
- [106] V.-P. Gabel, R. Birngruber, und F. Hillenkamp, „Visible and near infrared light absorption in pigment epithelium and choroid,” in *XXIII Concilium Ophthalmologicum*, K. Shimizu, Hrsg., Vol. 450. Elsevier North-Holland, 1978, S. 658–662.
- [107] V. P. Gabel, R. Birngruber, F. Hillenkamp, I. H. L. Wallon, und W. Schmolke, „Über die Lichtabsorption am Augenhintergrund,” Bericht über die Zusammenarbeit der Deutsche Ophthalm. Gesellschaft in Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, Tech. Rep., 1973.
- [108] R. Brinkmann, „Real-time temperature determination during retinal photocoagulation on patients,” *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 17, Nr. 6, S. 061219, Mai 2012.
- [109] J. Mellerio, „Principles and practice of ophthalmology,” *Light Effects on the Retina*, Vol. 116, S. 1–23, 1994.

- [110] N. Kollias und A. Baquer, „Spectroscopic Characteristics of Human Melanin In Vivo,” *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 85, Nr. 1, S. 38–42, Jul. 1985.
- [111] P. Meredith und T. Sarna, „The physical and chemical properties of eumelanin,” *Pigment Cell Research*, Vol. 19, Nr. 6, S. 572–594, Dez. 2006.
- [112] D. K. Sardar, M. L. Mayo, und R. D. Glickman, „Optical characterization of melanin,” *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 6, Nr. 4, S. 404, 2001.
- [113] A. Slominski, D. J. Tobin, S. Shibahara, und J. Wortsman, „Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and Its Hormonal Regulation,” *Physiological Reviews*, Vol. 84, Nr. 4, S. 1155–1228, Okt. 2004.
- [114] J. J. Weiter, F. C. Delori, G. L. Wing, und K. A. Fitch, „Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes.” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 27, Nr. 2, S. 145–152, Feb. 1986.
- [115] C. Durairaj, J. E. Chastain, und U. B. Kompella, „Intraocular distribution of melanin in human, monkey, rabbit, minipig and dog eyes,” *Experimental Eye Research*, Vol. 98, S. 23–27, Mai 2012.
- [116] M. Herbst, A. Frederiksen, und W. Stork, „Determination of the biological variability of porcine explant tissue in retinal damage ex-vivo experiments with optical laser radiation,” in *SPIE Proceedings, Laser Beam Shaping XXIII*, A. Dudley und A. V. Laskin, Hrsg., Vol. 12667. SPIE, Sep. 2023, S. 126670E.
- [117] A. K. Aarsand *et al.*, „The Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist: A Standard for Evaluating Studies on Biological Variation,” *Clinical Chemistry*, Vol. 64, Nr. 3, S. 501–514, Mär. 2018.
- [118] K. Schulmeister *et al.*, „Modeling of uncertainty associated with dose-response curves as applied for probabilistic risk assessment in laser safety,” in *SPIE Proceedings*, B. E. Stuck und M. Belkin, Hrsg., Vol. 4246. SPIE, Mai 2001, S. 155–172.
- [119] W. T. Ham *et al.*, „Retinal Burn Thresholds for the Helium-Neon Laser in the Rhesus Monkey,” *Archives of Ophthalmology*, Vol. 84, Nr. 6, S. 797–809, Dez. 1970.
- [120] E. S. Beatrice und C. A. Steinke, „Q-switched ruby retinal damage in rhesus monkey,” in *Report No. R-2051*. Frankford Arsenal, Joint AMRDC-AMC Laser Safety Team, 1972.

- [121] D. J. Lund, P. R. Edsall, und B. E. Stuck, „Spectral dependence of retinal thermal injury,” in *SPIE Proceedings, Laser-Induced Damage in Optical Materials: 1999*, G. J. Exarhos, A. H. Guenther, M. R. Kozlowski, K. L. Lewis, und M. J. Soileau, Hrsg., Vol. 3902. SPIE, Mär. 2000.
- [122] A. Karabutov, N. Podymova, und V. Letokhov, „Time-resolved laser optoacoustic tomography of inhomogeneous media,” *Applied Physics B*, Vol. 63, Nr. 6, S. 545–563, Dez. 1996.
- [123] W. T. Ham, H. A. Mueller, J. J. Ruffolo, und A. M. Clarke, „Sensitivity of the Retina to Radiation Damage as a Function of Wavelength,” *Photochemistry and Photobiology*, Vol. 29, Nr. 4, S. 735–743, Apr. 1979.
- [124] J.-L. Boulnois, „Photophysical processes in recent medical laser developments: A review,” *Lasers in Medical Science*, Vol. 1, Nr. 1, S. 47–66, Jan. 1986.
- [125] S. Kotzur, S. Wahl, und A. Frederiksen, „Image analysis of retinal images in eye safety evaluations for optical systems,” *Optical Engineering*, Vol. 62, Nr. 01, Jan. 2023.
- [126] N. Heußner, „Untersuchung von Augengefährdungen durch scannende Lasersysteme zur Unterstützung von Entwurfsprozessen,” Dissertation, Karlsruher Institut für Technologie, 2015.
- [127] N. Heussner, S. Ramos, M. Lücking, C. Schwarz, und A. Frederiksen, „Eye safety evaluation of laser systems based on damage calculations,” in *ILSC 2019: Proceedings of the International Laser Safety*. Laser Institute of America, 2019.
- [128] B. S. Gerstman, C. R. Thompson, S. L. Jacques, und M. E. Rogers, „Laser induced bubble formation in the retina,” *Lasers in Surgery and Medicine*, Vol. 18, Nr. 1, S. 10–21, 1996.
- [129] M. W. Kelly und C. P. Lin, „Microcavitation and cell injury in RPE cells following short-pulsed laserirradiation,” in *SPIE Proceedings, Laser-Tissue Interaction VIII*, S. L. Jacques, Hrsg., Vol. 2975. SPIE, Jun. 1997, S. 174–179.
- [130] D. Leszczynski, C. M. Pitsillides, R. K. Pastila, R. R. Anderson, und C. P. Lin, „Laser-Beam-Triggered Microcavitation: A Novel Method for Selective Cell Destruction,” *Radiation Research*, Vol. 156, Nr. 4, S. 399–407, Okt. 2001.
- [131] W. P. Hansen und S. Fine, „Melanin Granule Models for Pulsed Laser Induced Retinal Injury,” *Appl. Opt.*, Vol. 7, Nr. 1, S. 155–159, Jan 1968.

-
- [132] C. R. Thompson, B. S. Gerstman, S. L. Jacques, und M. E. Rogers, „Melanin granule model for laser-induced thermal damage in the retina,” *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 58, Nr. 3, S. 513–553, Mai 1996.
 - [133] M. Luecking, R. Brinkmann, S. Ramos, W. Stork, und N. Heussner, „Capabilities and limitations of a new thermal finite volume model for the evaluation of laser-induced thermo-mechanical retinal damage,” *Computers in Biology and Medicine*, Vol. 122, S. 103835, 2020.
 - [134] D. J. Lund, P. Edsall, und B. E. Stuck, „Spectral dependence of retinal thermal injury,” *Journal of Laser Applications*, Vol. 20, Nr. 2, S. 76–82, Apr. 2008.
 - [135] J. R. Lepock, „Cellular effects of hyperthermia: relevance to the minimum dose for thermal damage,” *International Journal of Hyperthermia*, Vol. 19, Nr. 3, S. 252–266, Jan. 2003.
 - [136] J. J. Vos, „A theory of retinal burns,” *The Bulletin of Mathematical Biophysics*, Vol. 24, Nr. 2, S. 115–128, Jun. 1962.
 - [137] A. Vassiliadis, H. C. Zweng, und K. G. Dedrick, „Ocular laser threshold investigations,” Stanford Research Institute, Menlo Park, CA, USA, Tech. Rep., 1971.
 - [138] T. J. Pfefer, B. Choi, G. Vargas, K. M. McNally, und A. J. Welch, „Pulsed Laser-Induced Thermal Damage in Whole Blood,” *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 122, Nr. 2, S. 196–202, Nov. 1999.
 - [139] A. N. Takata *et al.*, „Thermal Model of Laser-Induced Eye Damage,” LIT Research Institute, Chicago, IL, USA, Tech. Rep., 1974.
 - [140] J. A. Scott, „The computation of temperature rises in the human eye induced by infrared radiation,” *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 33, Nr. 2, S. 243–257, Feb. 1988.
 - [141] H. Nema und N. Nema, *Gems of Ophthalmology: Retina*. Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited, 2018.
 - [142] R. Bunsen und H. Roscoe, „Photochemische Untersuchungen,” *Annalen der Physik*, Vol. 184, Nr. 10, S. 193–273, 1859.
 - [143] M. C. Schubert, „Einfluss standorttypischer abiotischer Faktoren auf die Brut ausgewählter rheophiler Fischarten,” Dissertation, Technische Universität München, 2010.
 - [144] J. W. Martin, J. W. Chin, und T. Nguyen, „Reciprocity law experiments in polymeric photodegradation: a critical review,” *Progress in Organic Coatings*, Vol. 47, Nr. 3–4, S. 292–311, Sep. 2003.

- [145] E.-R. Vehniäinen, J. M. Häkkinen, und A. O. J. Oikari, „Fluence Rate or Cumulative Dose? Vulnerability of Larval Northern Pike (*Esox lucius*) to Ultraviolet Radiation,” *Photochemistry and Photobiology*, Vol. 83, Nr. 2, S. 444–449, Feb. 2007.
- [146] W. K. Noell, V. S. Walker, B. S. Kang, und S. Berman, „Retinal damage by light in rats,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 5, Nr. 5, S. 450–473, 1966.
- [147] M. B. Rozanowska, „Light-induced damage to the retina: current understanding of the mechanisms and unresolved questions: a symposium-in-print,” *Photochemistry and Photobiology*, Vol. 88, Nr. 6, S. 1303–1308, 2012.
- [148] D. J. Lund, B. E. Stuck, und P. Edsall, „Retinal injury thresholds for blue wavelength lasers,” *Health Physics*, Vol. 90, Nr. 5, S. 477–484, 2006.
- [149] W. T. Ham, H. A. Mueller, und D. A. SLINEY, „Retinal Sensitivity to Damage from Short Wavelength Light,” *Nature*, Vol. 260, Nr. 5547, S. 153–155, Mär. 1976.
- [150] D. J. Finney, *Probit analysis: a statistical treatment of the sigmoid response curve*. Cambridge University Press, 1952.
- [151] R. G. King Jr. und W. J. Geeraets, „The Effect of Q-switched Ruby Laser On Retinal Pigment Epithelium In Vitro,” *Acta Ophthalmologica*, Vol. 46, Nr. 4, S. 617–632, 1968.
- [152] P. W. Lappin und P. S. Coogan, „Relative Sensitivity of Various Areas of the Retina to Laser Radiation,” *Archives of Ophthalmology*, Vol. 84, Nr. 3, S. 350–354, Sep. 1970.
- [153] G. L. M. Gibson, „Retinal Damage from Repeated Subthreshold Exposures Using a Ruby Laser Photocoagulator,” USAF School of Aerospace Medicine, San Antonio, TX, USA, Tech. Rep., 1970.
- [154] C. Skeen, W. Bruce, J. Tips Jr, M. Smith, und G. Garza, „Ocular Effects of Near Infrared Laser Radiation for Safety Criteria,” Technology INC, Life Sciences Division, San Antonio, TX, USA, Tech. Rep., 1972.
- [155] I. L. Dunsky, W. A. Fife, und E. O. Richey, „Determination of Revised Air Force Permissible Exposure Levels for Laser Radiation,” *American Industrial Hygiene Association Journal*, Vol. 34, Nr. 6, S. 235–240, Jun. 1973.

- [156] W. T. Ham *et al.*, „Ocular Hazard from Picosecond Pulses of Nd: YAG Laser Radiation,” *Science*, Vol. 185, Nr. 4148, S. 362–363, Jul. 1974.
- [157] A. I. Goldman, W. T. Ham, und H. A. Mueller, „Mechanisms of retinal damage resulting from the exposure of Rhesus monkeys to ultrashort laser pulses,” *Experimental Eye Research*, Vol. 21, Nr. 5, S. 457–469, Nov. 1975.
- [158] E. S. Beatrice, D. I. Randolph, H. Zwick, B. E. Stuck, und D. J. Lund, „Laser Hazards: Biomedical Threshold Level Investigations,” *Military Medicine*, Vol. 142, Nr. 11, S. 889–891, Nov. 1977.
- [159] J. Connolly, H. Hemstreet Jr, und D. Egbert, „Ocular Hazards of Picosecond and Repetitive-Pulsed Lasers. Volume II. Argon-Ion Laser (514.5 nm),” Technology INC, Life Sciences Division, San Antonio, TX, USA, Tech. Rep., 1978.
- [160] B. E. Stuck, D. J. Lund, und E. S. Beatrice, „Repetitive Pulse Laser Data and Permissible Exposure Limits.” Letterman Army Institute of Research, San Francisco, CA, USA, Tech. Rep., 1978.
- [161] E. S. Beatrice, D. J. Lund, D. Cours, P. Wampner, und D. H. Sliney, „Project Miles: Biomedical Research and Coordination in Safe Field Exercises,” Letterman Army Inst. of Research San Francisco CA, San Francisco, CA, USA, Tech. Rep., Jun. 1978.
- [162] J. A. Zuclich, G. A. Griess, J. M. Harrison, und J. C. Brakefield, „Research on the Ocular Effects of Laser Radiation.” Technology INC, Life Sciences Division, San Antonio, TX, USA, Tech. Rep., Mai 1979.
- [163] G. A. Griess und M. F. Blankenstein, „Multiple-pulse laser retinal damage thresholds,” *American Industrial Hygiene Association Journal*, Vol. 42, Nr. 4, S. 287–292, Apr. 1981.
- [164] W. T. Ham, H. A. Mueller, M. L. Wolbarsht, und D. H. Sliney, „Evaluation of Retinal Exposures From Repetitively Pulsed and Scanning Lasers,” *Health Physics*, Vol. 54, Nr. 3, S. 337–344, Mär. 1988.
- [165] J. A. Zuclich und M. F. Blankenstein, „Additivity of Retinal Damage for Multiple-Pulse Laser Exposures,” KRUG International Technology Service Division, San Antonio, TX, USA, Tech. Rep., 1988.
- [166] D. J. Lund und E. S. Beatrice, „Near Infrared Laser Ocular Bioeffects,” *Health Physics*, Vol. 56, Nr. 5, S. 631–636, Mai 1989.

- [167] C. Cain *et al.*, „Visible Retinal Lesions from Ultrashort Laser-Pulses in the Primate Eye,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 36, S. 879–888, Mai 1995.
- [168] D. J. Lund, P. R. Edsall, D. F. Fuller, und S. W. Hoxie, „Ocular hazards of tunable continuous-wave near-infrared laser sources,” in *SPIE Proceedings*, B. E. Stuck und M. Belkin, Hrsgg., Vol. 2674. SPIE, Apr. 1996, S. 53–61.
- [169] C. Cain *et al.*, „Thresholds for visible lesions in the primate eye produced by ultrashort near-infrared laser pulses,” *Investigative ophthalmology & visual science*, Vol. 40, S. 2343–9, 10 1999.
- [170] J. A. Zuchlich *et al.*, „Variation of laser induced retinal-damage threshold with retinal image size,” *Journal of Laser Applications*, Vol. 12, Nr. 2, S. 74–80, Apr. 2000.
- [171] C. P. Cain *et al.*, „Thresholds for Retinal Injury from Multiple Near-Infrared Ultrashort Laser Pulses,” *Health Physics*, Vol. 82, Nr. 6, S. 855–862, Jun. 2002.
- [172] C. P. Cain, G. D. Noojin, D. J. Stolarski, R. J. Thomas, und B. A. Rockwell, „Near-Infrared Ultrashort Pulse Laser Bioeffects Studies,” United States Air Force Research Laboratory, San Antonio, TX, USA, Tech. Rep., Feb. 2003.
- [173] D. J. Lund, P. R. Edsall, und B. E. Stuck, „Ocular hazards of Q-switched near-infrared lasers,” in *SPIE Proceedings*, B. E. Stuck und M. Belkin, Hrsgg., Vol. 4953. SPIE, Jun. 2003, S. 85–90.
- [174] D. J. Lund, P. Edsall, und B. E. Stuck, „Wavelength dependence of laser-induced retinal injury,” in *SPIE Proceedings, Ophthalmic Technologies XV*, F. Manns, P. G. Soederberg, A. Ho, B. E. Stuck, und M. Belkin, Hrsgg., Vol. 5688. SPIE, Apr. 2005, S. 383–393.
- [175] D. J. Lund, P. Edsall, B. E. Stuck, und K. Schulmeister, „Variation of laser-induced retinal injury thresholds with retinal irradiated area: 0.1-s duration, 514-nm exposures,” *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 12, Nr. 2, S. 024023, Mär. 2007.
- [176] J. W. Oliver *et al.*, „Visible lesion laser thresholds in Cynomolgus (Macaca fascicularis) retina with a 1064 nm 12-ns pulsed laser,” in *SPIE Proceedings*, S. L. Jacques und W. P. Roach, Hrsgg., Vol. 6435. SPIE, Feb. 2007, S. 6435Q.

-
- [177] J. A. Zuclich *et al.*, „New data on the variation of laser induced retinal-damage threshold with retinal image size,” *Journal of Laser Applications*, Vol. 20, Nr. 2, S. 83–88, Mai 2008.
 - [178] R. L. Vinclette *et al.*, „Trends in retinal damage thresholds from 100-millisecond near-infrared laser radiation exposures: A study at 1,110, 1,130, 1,150, and 1,319 nm,” *Lasers in Surgery and Medicine*, Vol. 41, Nr. 5, S. 382–390, Jun. 2009.
 - [179] C. Cain und A. Welch, „Measured and Predicted Laser-Induced Temperature Rises in the Rabbit Fundus,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 13, Nr. 1, S. 60–70, Jan. 1974.
 - [180] J. Roider, E.-S. E. Hifnawi, und R. Birngruber, „Bubble formation as primary interaction mechanism in retinal laser exposure with 200-ns laser pulses,” *Lasers in Surgery and Medicine*, Vol. 22, Nr. 4, S. 240–248, 1998.
 - [181] D. J. Payne *et al.*, „Comparative Study of Laser Damage Threshold Energies in the Artificial Retina,” *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 4, Nr. 3, S. 337, 1999.
 - [182] R. Brinkmann *et al.*, „Selective damage of pigmented cells by means of a rapidly scanned cw laser beam,” in *SPIE Proceedings, Laser Tissue Interaction XIII: Photochemical, Photothermal, and Photomechanical*, S. L. Jacques *et al.*, Hrsg., Vol. 4617. SPIE, Jun. 2002, S. 134–140.
 - [183] K. Schulmeister *et al.*, „Ex-plant retinal laser induced threshold studies in the millisecond time regime,” in *SPIE Proceedings, Optical Interactions with Tissue and Cells XVII*, S. L. Jacques und W. P. Roach, Hrsg., Vol. 6084. SPIE, Feb. 2006, S. 60841E.
 - [184] K. Schulmeister, B. Seiser, F. Edthofer, J. Husinsky, und L. Farmer, „Retinal thermal damage threshold studies for multiple pulses,” in *SPIE Proceedings*, F. Manns, P. G. Soederberg, A. Ho, B. E. Stuck, und M. Belkin, Hrsg., Vol. 6426. SPIE, Feb. 2007, S. 642626.
 - [185] H. Lee, C. Alt, C. M. Pitsillides, und C. P. Lin, „Optical detection of intracellular cavitation during selective laser targeting of the retinal pigment epithelium: dependence of cell death mechanism on pulse duration,” *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 12, Nr. 6, S. 064034, Nov. 2007.

- [186] K. Schulmeister, R. Ullah, und M. Jean, „Near infrared ex-vivo bovine and computer model thresholds for laser-induced retinal damage,” *Photonics & Lasers in Medicine*, Vol. 1, Nr. 2, S. 123–131, Jan. 2012.
- [187] A. Hutfilz, C. Burri, C. Meier, und R. Brinkmann, „Ex vivo investigation of different μ s laser pulse durations for selective retina therapy,” in *SPIE Proceedings, Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions IX*, L. D. Lilge und C. M. Philipp, Hrsgg., Vol. 11079. SPIE, Jul. 2019, S. 110791H.
- [188] E. Seifert *et al.*, „Investigations on Retinal Pigment Epithelial Damage at Laser Irradiation in the Lower Microsecond Time Regime,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 62, Nr. 3, S. 1–11, Mär. 2021.
- [189] M. L. Denton *et al.*, „Damage Thresholds for Exposure to NIR and Blue Lasers in an In Vitro RPE Cell System,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 47, Nr. 7, S. 3065–3073, Jul. 2006.
- [190] M. L. Denton *et al.*, „Thermal and damage data from multiple microsecond pulse trains at 532nm in an in vitro retinal model,” in *SPIE Proceedings, Optical Interactions with Tissue and Cells XXV; and Terahertz for Biomedical Applications*, E. D. Jansen, R. J. Thomas, G. J. Wilmink, und B. L. Ibey, Hrsgg., Vol. 8941. SPIE, Mär. 2014, S. 89410J.
- [191] M. L. Denton *et al.*, „Evidence of thermal additivity during short laser pulses in an in vitro retinal model,” in *SPIE Proceedings*, E. D. Jansen, Hrsg., Vol. 9321. SPIE, Mär. 2015, S. 93210G.
- [192] C. D. Clark, W. J. Marshall, und R. J. Thomas, „Theoretical analysis of multiple-pulse thermal damage thresholds of the retina,” *Journal of Laser Applications*, Vol. 25, Nr. 1, Jan. 2013.
- [193] N. Heussner *et al.*, „Prediction of temperature and damage in an irradiated human eye – Utilization of a detailed computer model which includes a vectorial blood stream in the choroid,” *Computers in Biology and Medicine*, Vol. 51, S. 35–43, Aug. 2014.
- [194] D. J. Payne *et al.*, „Cavitation thresholds in the rabbit retinal pigmented epithelium,” in *SPIE Proceedings*, S. L. Jacques, G. J. Mueller, A. Roggan, und D. H. Sliney, Hrsgg., Vol. 3601. SPIE, Jun. 1999, S. 27–31.
- [195] DIN EN 60825-1:2014, *Sicherheit von Lasereinrichtungen – Teil 1: Klassifizierung von Anlagen und Anforderungen*. Offenbach am Main: DKE

- Deutsche Kommission Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik, Jul. 2015.
- [196] DIN EN 60825-1:2014 + AC:2017 + A11:2021 +A11:2021/AC:2022, *Sicherheit von Lasereinrichtungen –Teil 1: Klassifizierung von Anlagen und Anforderungen*. Offenbach am Main: DKE Deutsche Kommission Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik, Jul. 2022.
 - [197] ANSI Z136.1-2014, *American National Standard for Safe Use of Lasers*. Orlando, FL, USA: Laser Institute of America, Mai 2014.
 - [198] ANSI Z136.1-2022, *American National Standard for Safe Use of Lasers*. Orlando, FL, USA: Laser Institute of America, Mai 2022.
 - [199] IEC 60825-1:2014/ISH1:2017, *Safety of Laser Products – Part 1: Equipment classification and requirements Interpretation Sheet 1*. Genf, Schweiz: International Electrotechnical Commission, Dez. 2017.
 - [200] IEC 60825-1:2014/ISH2:2017, *Safety of Laser Products – Part 1: Equipment classification and requirements Interpretation Sheet 2*. International Electrotechnical Commission, Dez. 2017.
 - [201] International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, „Comments on the 2013 ICNIRP Laser Guidelines,” *Health Physics*, Vol. 118, Nr. 5, S. 543–548, Mai 2020.
 - [202] B. Behroozpour, P. A. M. Sandborn, M. C. Wu, und B. E. Boser, „Lidar System Architectures and Circuits,” *IEEE Communications Magazine*, Vol. 55, Nr. 10, S. 135–142, Okt. 2017.
 - [203] P. E. Blessing und J. Hofmann, „Time-efficient intrinsic calibration of an automotive lidar sensor using a tabletop setup to reach subpixel precision,” in *SPIE Proceedings, Image and Signal Processing for Remote Sensing XXIX*, L. Bruzzone und F. Bovolo, Hrsgg., Vol. 12733. SPIE, Okt. 2023, S. 1273307.
 - [204] H. Holzhüter, J. Bödewadt, S. Bayesteh, A. Aschinger, und H. Blume, „Technical concepts of automotive LiDAR sensors: a review,” *Optical Engineering*, Vol. 62, Nr. 03, Jan. 2023.
 - [205] R. Roriz, J. Cabral, und T. Gomes, „Automotive LiDAR Technology: A Survey,” *IEEE Transactions on Intelligent Transportation Systems*, Vol. 23, Nr. 7, S. 6282–6297, Jul. 2022.
 - [206] Z. Dai *et al.*, „Requirements for Automotive LiDAR Systems,” *Sensors*, Vol. 22, Nr. 19, S. 7532, Okt. 2022.

- [207] X. Xia, F. Y. Guan, Y. Cai, und N. Magnenat Thalmann, „Challenges and Advancements for AR Optical See-Through Near-Eye Displays: A Review,” *Frontiers in Virtual Reality*, Vol. 3, Mär. 2022.
- [208] K. Reif, *Automobilelektronik: Eine Einführung für Ingenieure*. Wiesbaden: Springer Vieweg, 2014.
- [209] J. Hasselbach, „Miniaturisierbares LiDAR mit großer Sendeapertur für hochautomatisierte Fahrzeuge,” Dissertation, Karlsruher Institut für Technologie, 2022.
- [210] M. Trierweiler, „Detektion und Diskriminierung unterschiedlicher Bedeckungen auf Abschlusscheiben von LiDAR-Sensoren,” Dissertation, Karlsruher Institut für Technologie, 2022.
- [211] J. Hecht, „Lidar for self-driving cars,” *Optics and Photonics News*, Vol. 29, Nr. 1, S. 26–33, 2018.
- [212] C. Weitkamp, *Range-resolved optical remote sensing of the Atmosphere*, 1. Aufl. Springer, 2005, Vol. 102.
- [213] S. Royo und M. Ballesta-Garcia, „An Overview of Lidar Imaging Systems for Autonomous Vehicles,” *Applied Sciences*, Vol. 9, Nr. 19, S. 4093, Sep. 2019.
- [214] V. Baier, „Messsystem zur Charakterisierung von LiDAR-Scaneinheiten für Autonomes Fahren,” Dissertation, Technische Universität München, 2024.
- [215] Yole Group, „Semiconductor Sensors for Automotive 2024,” Yole Group, Lyon-Villeurbanne, Frankreich, Tech.Rep., 2024.
- [216] Yole Group, „Semiconductor Sensors for Automotive 2023,” Yole Group, Lyon-Villeurbanne, Frankreich, Tech. Rep., 2023.
- [217] P. McManamon, *Lidar technologies and Systems*. Bellingham: SPIE Press, 2019.
- [218] P. F. McManamon, „Review of lidar: a historic, yet emerging, sensor technology with rich phenomenology,” *Optical Engineering*, Vol. 51, Nr. 6, S. 060901, Jun. 2012.
- [219] Robert Bosch GmbH. Sensoren - Fernbereichslidar. (2023, Jan. 14). [Online] Verfügbar unter: <https://www.bosch-mobility-solutions.com/de/loesungen/sensoren/fernberichslidar/>

- [220] T. Fersch, R. Weigel, und A. Koelpin, „Increasing the signal-to-noise ratio in APD-based scanning LiDAR sensors on the transmission side,” in *2016 IEEE Conference on Recent Advances in Lightwave Technology (CRALT)*, Vol. 12. IEEE, Sep. 2016, S. 1–3.
- [221] A. Morciano, M. Perenzoni, und S. D’Amico, „Signal-to-Noise Ratio in Pulsed Mode SiPMs for LiDAR Applications,” in *2021 International Conference on IC Design and Technology (ICICDT)*. IEEE, Sep. 2021.
- [222] Valeo SA. Long-range LiDAR Sensors – Valeo’s SCALA™ Gen 3. (2024, Okt. 18). [Online] Verfügbar unter: <https://www.valeo.com/en/catalogue/cda/long-range-lidar-sensors-valeo-scala-gen-3/>
- [223] Sony Europe B.V. Sony präsentiert den branchenweit ersten Stacked SPAD-Tiefensensor für LiDAR-Anwendungen in Fahrzeugen. (2024, Okt. 30). [Online] Verfügbar unter: <https://www.sony.de/presscentre/sony-prasentiert-den-branchenweit-ersten-stacked-spad-tiefensensor-fur-lidar-anwendungen-in-fahrzeugen>
- [224] J. Lin, D. Cheng, C. Yao, und Y. Wang, „Retinal projection head-mounted display,” *Frontiers of Optoelectronics*, Vol. 10, Nr. 1, S. 1–8, Mär. 2017.
- [225] C. Iyama *et al.*, „QD laser eyewear as a visual field aid in a visual field defect model,” *Scientific Reports*, Vol. 9, Nr. 1, Jan. 2019.
- [226] C. Chang, K. Bang, G. Wetzstein, B. Lee, und L. Gao, „Toward the next-generation VR/AR optics: a review of holographic near-eye displays from a human-centric perspective,” *Optica*, Vol. 7, Nr. 11, S. 1563–1578, Nov. 2020.
- [227] J. Meyer, T. Schlebusch, W. Fuhl, und E. Kasneci, „A Novel Camera-Free Eye Tracking Sensor for Augmented Reality Based on Laser Scanning,” *IEEE Sensors Journal*, Vol. 20, Nr. 24, S. 15 204–15 212, Dez. 2020.
- [228] S. Morgott, „Osram Opto Semiconductors: Compact RGB Laser Module for AR Smart Glasses,” in *SPIE AVR21 Industry Talks II*, C. Chair, Hrsg., Vol. 11764, International Society for Optics and Photonics. SPIE, 2021, S. 117641K.
- [229] J. Meyer, T. Schlebusch, T. Kuebler, und E. Kasneci, „Low Power Scanned Laser Eye Tracking for Retinal Projection AR Glasses,” in *ACM Symposium on Eye Tracking Research and Applications*, Serie ETRA ’20. ACM, Jun. 2020.

- [230] T. Wilm, „Realization of Highly Transparent Wave Front Printed Holograms for Display Applications,” Dissertation, Karlsruher Institut für Technologie, 2023.
- [231] STMicroelectronics N.V. Augmented Reality Symposium: STMicroelectronics – Laser Beam Scanners for AR/MR Near-Eye-Displays. (2024, Okt. 7). [Online] Verfügbar unter: https://www.st.com/content/dam/AME/2019/developers-conference-2019/presentations/STDevCon19_2.4-6-Laser-Beam-Scanners-ST.pdf
- [232] EXALOS AG Switzerland. Next generation RGB edge-emitting lasers for Augmented Reality. (2024, Okt. 16). [Online] Verfügbar unter: <https://www.exalos.com/next-generation-rgb-edge-emitting-lasers-for-augmented-reality/>
- [233] M. Rossetti *et al.*, „Red, green, and blue edge-emitting devices for beam scanning light engine architectures: from single emitters to arrays,” in *SPIE Proceedings, Optical Architectures for Displays and Sensing in Augmented, Virtual, and Mixed Reality (AR, VR, MR) V*, H. Hua, N. Argaman, und D. K. Nikolov, Hrsgg., Vol. 12913. SPIE, Mär. 2024, S. 129130S.
- [234] TriLite Technologies GmbH. Triixel® 3 ultra-compact display for consumer mass markets. (2024, Nov. 11). [Online] Verfügbar unter: <https://www.trilite-tech.com/product/>
- [235] E. Hegblom *et al.*, „Column-addressable and matrix-addressable multi-junction VCSEL arrays for all electronic-scanning LiDAR,” in *SPIE Proceedings, Vertical-Cavity Surface-Emitting Lasers XXVI*, K. D. Choquette, C. Lei, und L. A. Graham, Hrsgg., Vol. 12020. SPIE, Mär. 2022, S. 1202007.
- [236] Lumentum Operations LLC. 400 W 905 nm Multi-Junction VCSEL Array - M53-100. (2024, Okt. 31). [Online] Verfügbar unter: <https://resource.lumentum.com/s3fs-public/technical-library-items/400w905nmvcsel-ds-oc-ae.pdf>
- [237] Lumentum Operations LLC. High-power VCSEL arrays for next-generation LiDAR Systems. (2024, Okt. 31). [Online] Verfügbar unter: https://www.drivingvisionnews.com/wp-content/uploads/2021/11/5-3_Lumentum_Lidar_November_2021..pdf

- [238] M. Herper, „Eignung von VECSEL-Strahlquellen für 3D-LiDAR-Applikationen,” Dissertation, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, 2020.
- [239] Wikipedia. Signal-Rausch-Verhältnis. (2024, Okt. 31). [Online] Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Signal-Rausch-Verhältnis>
- [240] R. Heilmann, *Rauschen in der Sensorik*, 1. Aufl. Wiesbaden: Springer Nature, 2020.
- [241] C. Zhang, H. Li, und D. Liang, „Antireflective vertical-cavity surface-emitting laser for LiDAR,” *Nature Communications*, Vol. 15, Nr. 1, Feb. 2024.
- [242] R. Birngruber, E. Drechsel, F. Hillenkamp, und V. P. Gabel, „Minimal spot size on the retina formed by the optical system of the eye,” *International Ophthalmology*, Vol. 1, Nr. 3, S. 175–178, Jul. 1979.
- [243] D. H. Sliney, „What is the minimal retinal image size? - Implications for setting MPE’s,” in *ILSC 2005: Proceedings of the International Laser Safety*. Laser Institute of America, 2005.
- [244] D. H. Sliney, „Retinal Injury from Laser Radiation,” *Nonlinear Optics - Principles, Materials, Phenomena, and Devices*, Vol. 21, S. 1–17, 1999.
- [245] N. Primerov *et al.*, „Ultracompact RGB laser diode module for near-to-eye displays,” in *SPIE Proceedings, Digital Optical Technologies 2021*, C. Peroz und B. C. Kress, Hrsg., Vol. 19. SPIE, Jun. 2021, S. 117880Q.
- [246] Maxim Integrated Products, Inc. Laser Driver for Projectors. (2024, Okt. 7). [Online] Verfügbar unter: <https://media.digikey.com/pdf/DataSheets/MaximPDFs/MAX3601.pdf>
- [247] QD Laser, Inc. RETISSA Display II - Retinal Projection Laser Eyewear. (2024, Okt. 16). [Online] Verfügbar unter: <https://retissa.biz/en/retissa-display-ii>
- [248] J. Reitterer *et al.*, „Ultra-compact micro-electro-mechanical laser beam scanner for augmented reality applications,” in *SPIE Proceedings, Optical Architectures for Displays and Sensing in Augmented, Virtual, and Mixed Reality (AR, VR, MR) II*, B. C. Kress und C. Peroz, Hrsg., Vol. 11765. SPIE, Mär. 2021, S. 1176504.
- [249] H. Fouckhardt, *Halbleiterlaser*, 1. Aufl. Wiesbaden: Vieweg & Teubner Verlag, Jul. 2011.

- [250] K. N. Gelatt *et al.*, *Veterinary Ophthalmology*, 6. Aufl. New York: John Wiley & Sons, Feb. 2021.
- [251] K. H. Lin *et al.*, „Advanced Retinal Imaging and Ocular Parameters of the Rhesus Macaque Eye,” *Translational Vision Science & Technology*, Vol. 10, Nr. 6, Mai 2021.
- [252] G. Bozkir, M. Bozkir, H. Dogan, K. Aycan, und B. Güler, „Measurements of axial length and radius of corneal curvature in the rabbit eye.” *Acta medica Okayama*, Vol. 51, S. 9–11, Feb. 1997.
- [253] A. Donisă, A. Muște, F. B. Beteg, und R. Briciu, „Morphological Aspect of Tapetum Lucidum at some Domestic Animals,” *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*, Vol. 65, S. 166–170, 2008.
- [254] I. Sanchez, R. Martin, F. Ussa, und I. Fernandez-Bueno, „The parameters of the porcine eyeball,” *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, Vol. 249, Nr. 4, S. 475–482, Feb. 2011.
- [255] T. J. Potter, G. D. Hallowell, und I. M. Bowen, „Ultrasonographic Anatomy of the Bovine Eye,” *Veterinary Radiology & Ultrasound*, Vol. 49, Nr. 2, S. 172–175, Mär. 2008.
- [256] F. Barone *et al.*, „Behavioral Assessment of Vision in Pigs,” *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, Vol. 57, Nr. 4, S. 350–356, Jul. 2018.
- [257] J. Kralik *et al.*, „The Bovine Ex Vivo Retina: A Versatile Model for Retinal Neuroscience,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 64, Nr. 11, S. 29, Aug. 2023.
- [258] Y. Muraoka *et al.*, „Real-Time Imaging of Rabbit Retina with Retinal Degeneration by Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography,” *PLoS ONE*, Vol. 7, Nr. 4, S. e36135, Apr. 2012.
- [259] C. E. Myers *et al.*, „Retinal Thickness Measured by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Eyes Without Retinal Abnormalities: The Beaver Dam Eye Study,” *American Journal of Ophthalmology*, Vol. 159, Nr. 3, S. 445–456.e1, Mär. 2015.
- [260] J. Chen *et al.*, „Morphology of Inner Retina in Rhesus Monkeys of Various Ages: A Comparative Study.” *Journal of Ophthalmology*, Vol. 2019, S. 7089342, Mär. 2019.

-
- [261] K.-E. Choi, V. T. Q. Anh, J.-H. Oh, C. Yun, und S.-W. Kim, „Normative Data of Axial Length, Retinal Thickness Measurements, Visual Evoked Potentials, and Full-Field Electroretinography in Female, Wild-Type Minipigs,” *Translational Vision Science & Technology*, Vol. 10, Nr. 12, S. 3, Okt. 2021.
 - [262] M. W. E. De Boeck, B. Cozzi, und J.-M. Graïc, „Interspecies Retinal Diversity and Optic Nerve Anatomy in Odontocetes,” *Animals*, Vol. 13, Nr. 21, S. 3430, Nov. 2023.
 - [263] S. Lipp, S. Kotzur, P. Elmlinger, und W. Stork, „Multiple-pulse damage thresholds of retinal explants in the ns-time regime,” *Biomedical Optics Express*, Vol. 11, Nr. 12, S. 7299–7310, Nov. 2020.
 - [264] J. F. de Boer, C. K. Hitzenberger, und Y. Yasuno, „Polarization sensitive optical coherence tomography – a review,” *Biomedical Optics Express*, Vol. 8, Nr. 3, S. 1838–1873, Feb. 2017.
 - [265] S. Ramos, W. Stork, und N. Heußner, „Multiple-pulse damage thresholds on the retinal pigment epithelium layer using top hat profiles,” in *SPIE Proceedings, Optical Interactions with Tissue and Cells XXXI*, B. L. Ibey und N. Linz, Hrsgg., Vol. 11238. SPIE, Feb. 2020, S. 112380D.
 - [266] S. Ramos, P. Elmlinger, W. Stork, und N. Heussner, „Influence of the beam profile on laser-induced thresholds using explants,” in *SPIE Proceedings, Tissue Optics and Photonics*, Z. Zalevsky, V. V. Tuchin, und W. C. Blondel, Hrsgg., Vol. 11363. SPIE, Apr. 2020, S. 113631D.
 - [267] B. J. Lund, „The Probitfit Program to Analyze Data from Laser Damage Threshold Studies,” Northrop Grumman Corporation, San Antonio, TX, USA, Tech. Rep., Mai 2006.
 - [268] M. Born und E. Wolf, *Principles of optics: electromagnetic theory of propagation, interference and diffraction of light*, 7. Aufl. Cambridge University Press, 2013.
 - [269] M. Jean, K. Schulmeister, S. Kotzur, und A. Frederiksen, „Validation of a generalized laser safety analysis method for irregular pulse trains,” *Journal of Laser Applications*, Vol. 32, Nr. 3, S. 032027, Aug. 2020.
 - [270] D. P. Piñero, D. Ortiz, und J. L. Alio, „Ocular Scattering,” *Optometry and Vision Science*, Vol. 87, Nr. 9, S. E682–E696, Sep. 2010.
 - [271] K. Schulmeister, B. E. Stuck, D. J. Lund, und D. H. Sliney, „Review of Thresolds and Recommendations for Revised Exposure Limits for

- Laser and Optical Radiation for Thermally Induced Retinal Injury,” *Health Physics*, Vol. 100, Nr. 2, S. 210–220, Feb. 2011.
- [272] K. Schulmeister und P. Rauter, „Examples of Multiple Pulse Computer Model Predictions for Laser Induced Retinal Injury Thresholds,” in *ILSC 2023: Proceedings of the International Laser Safety Conference*, Laser Institute of America, Hrsg., Mär. 2023, S. 287–293.
- [273] K. Schulmeister, „Classification of extended source products according to IEC 60825-1,” in *ILSC 2015: Proceedings of the International Laser Safety Conference*. Laser Institute of America, Mär. 2015, S. 271–280.
- [274] DIN EN ISO 21254-1:2011, *Laser und Laseranlagen – Prüfverfahren für die laserinduzierte Zerstörschwelle – Teil 1: Begriffe und allgemeine Grundsätze*. Berlin: Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NA-FuO), Okt. 2011.
- [275] M.-G. Muresan, J. Vanda, S. Pakalnis, M. Mydlar, und J. Brajer, „Influence of laser beam size on the determination of LIDT,” in *SPIE Proceedings, Laser-Induced Damage in Optical Materials 2023*, C. W. Carr, D. Ristau, C. S. Menoni, und M. D. Thomas, Hrsgg., Vol. 12726. SPIE, Nov. 2023, S. 127260H.
- [276] M. S. Dabney, B. Arnold, und C. Rashvand, „Study of beam diameter and test area effect on laser-induced damage threshold measurements in the nanosecond regime,” in *SPIE Proceedings, Laser-Induced Damage in Optical Materials 2023*, C. W. Carr, D. Ristau, C. S. Menoni, und M. D. Thomas, Hrsgg., Vol. PC12726. SPIE, Nov. 2023, S. PC1272607.
- [277] M. S. Dabney, B. Arnold, L. Willis, und D. Velkov, „Development of a Robust Laser Damage Threshold Testbed,” in *Laser-induced Damage in Optical Materials 2020*, V. E. Gruzdev, C. W. Carr, D. Ristau, und C. S. Menoni, Hrsgg., Vol. 11514. SPIE, Sep. 2020, S. 115140F.
- [278] D. J. Howland *et al.*, „Laser damage, a new US standard: What is in it for me?” in *SPIE Proceedings, Components and Packaging for Laser Systems VI*, A. L. Glebov und P. O. Leisher, Hrsgg., Vol. 11261. SPIE, Feb. 2020, S. 112610Z.
- [279] F. H. Stahr, „Verbesserung der Fokussierung von Laserstrahlung auf tierische Gewebeproben in optischen Schädigungsexperimenten,” Masterarbeit, Universität Stuttgart, Okt. 2023.
- [280] D. A. Atchison und G. Smith, *Optics of the Human Eye*. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann Ltd, 2000.

- [281] I. Fatt und B. A. Weissman, *Physiology of the Eye*, 2. Aufl. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann Ltd, Aug. 1992.
- [282] D. A. Atchison und L. N. Thibos, „Optical models of the human eye,” *Clinical and Experimental Optometry*, Vol. 99, Nr. 2, S. 99–106, Mär. 2016.
- [283] S. Kotzur, S. Wahl, und A. Frederiksen, „Retinal image analysis for eye safety evaluations of products emitting optical radiation,” in *SPIE Proceedings, Optical Interactions with Tissue and Cells XXXI*, B. L. Ibey und N. Linz, Hrsgg., Vol. 11238. SPIE, Feb. 2020, S. 1123808.
- [284] E. Galbiati, „Evaluation of the apparent source in laser safety,” *Journal of Laser Applications*, Vol. 13, Nr. 4, S. 141–149, Aug. 2001.
- [285] G. H. Jacobs, „Evolution of colour vision in mammals,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, Vol. 364, Nr. 1531, S. 2957–2967, Okt. 2009.
- [286] A. Hendrickson und D. Hicks, „Distribution and Density of Medium- and Short-wavelength Selective Cones in the Domestic Pig Retina,” *Experimental Eye Research*, Vol. 74, Nr. 4, S. 435–444, Apr. 2002.
- [287] M. K. Carroll und G. M. Hieftje, „Effect of Optical-Fiber Length on the Width of a Transmitted Laser Pulse: Comparison of Theoretical Calculations and Experimentally Measured Pulses,” *Applied Spectroscopy*, Vol. 45, Nr. 6, S. 1053–1056, Jul. 1991.

PUBLIKATIONEN UND BETREUTE STUDENTISCHE ARBEITEN

EIGENE JOURNALARTIKEL

- M. Herbst, S. Kotzur, A. Frederiksen, und W. Stork, „Nanosecond multipulse retinal damage thresholds of elongated irradiance profiles in explant measurements and simulations,“ *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 28, Nr. 12, S. 125001, Dez. 2023.

EIGENE KONFERENZBEITRÄGE

- M. Herbst, A. Frederiksen, und W. Stork, „Determination of the biological variability of porcine explant tissue in retinal damage ex-vivo experiments with optical laser radiation,“ in *SPIE Proceedings, Laser Beam Shaping XXIII*, A. Dudley und A. V. Laskin, Hrsgg., Vol. 12667. SPIE, Sep. 2023, S. 126670E.
- M. Herbst, S. Kotzur, A. Frederiksen, und W. Stork, „Simulated thermal retinal damage thresholds for coherent optical sources forming asymmetrical retinal images in the eye,“ in *SPIE Proceedings, Tissue Optics and Photonics III*, Z. Zalevsky, V.V. Tuchin, und W. C. Blondel, Hrsgg., Vol. 13010. SPIE, Jun. 2024, S. 130100B.

BETREUTE STUDENTISCHE ARBEITEN

- C. Schwandt, „Optische Messtechnik für die Klassifizierung von Lidersensoren hinsichtlich der Lasersicherheit sowie die experimentelle Ermittlung von Schädigungsschwellwerten,“ Bachelorarbeit, Duale Hochschule Baden-Württemberg Stuttgart, Sep. 2023.

- F. H. Stahr, „Verbesserung der Fokussierung von Laserstrahlung auf tierische Gewebeproben in optischen Schädigungsexperimenten,“ Masterarbeit, Universität Stuttgart, Okt. 2023.

DANKSAGUNG

Ein herzliches Dankeschön gilt allen beteiligten Personen und Organisationen, die zum Gelingen dieser Arbeit und zu meiner Unterstützung bei der Ausarbeitung beigetragen haben. Ein besonderer Dank gilt meinem Professor und Doktorvater Prof. Dr. rer. nat. Wilhelm Stork, der mich stets mit offenem Ohr und fachlich sehr gut unterstützt hat, an den richtigen Stellen zur einfachen Klärung bereit war und ausreichend Freiheit zur Forschung ermöglicht hat. Des weiteren bedanke ich mich bei Prof. Dr. rer. nat. Alois Herkommer, der mich bereits im Bachelorstudiengang zur Optik und Lasertechnik geführt hat, für die Übernahme des Korreferats.

Ein riesiges Dankeschön gilt meiner Betreuerin Dr.-Ing. Annette Frederiksen, die mich nicht nur fachlich extrem gut unterstützt, sondern auch emotional durch schwierige Phasen geleitet hat. Annette Du hast mich durch Deine Cleverness und Arbeitsbereitschaft sowie Interesse an der Lasersicherheit begeistert und mir den Mut zur Lücke beigebracht.

Vielen Dank an die ehemaligen Kollegen der Lidarentwicklung und die aktuellen Kollegen am Forschungscampus für die Unterstützung und den Support. Davon besonders hervorheben möchte ich Dr. rer. nat. Sebastian Kotzur, der bei vielen Publikationen und Fragestellungen u. a. hinsichtlich der thermischen Simulation unterstützt hat. Des weiteren war es Dr.-Ing. Scarlett Lipp, die mich in die Thematik der Ex-vivo Experimente eingelernt hat.

Zudem möchte ich mich bei dem Forschungsinstitut für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Tübingen und den Kollegen Dr. rer. nat. Sven Schnichels und Manuela Leinwetter für die Zusammenarbeit und Durchführung der Ex-vivo Experimente bedanken.

Für die gesamte Finanzierung danke ich der Robert Bosch GmbH, die mich zu Beginn in Schwieberdingen und dann am Forschungscampus Renningen u. a. mit geeigneten Laserlaboren unterstützt hat. Speziell möchte ich den vielen Promovierenden des PhD Programms der Robert Bosch GmbH für den wertvollen Austausch und die motivierende Zusammenarbeit danken.

Zuletzt, allerdings am wichtigsten, möchte ich mich bei meiner Familie und Freundin bedanken. Sie haben mich zu jeder Zeit finanziell und emotional voll unterstützt, gefördert und haben mir es ermöglicht, in den wichtigen Zeiten den Fokus auf meine Ausbildung und natürlich diese Arbeit zu legen.