

Optimierung und Evaluation des Schallfeldes eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers

Optimization and Evaluation of the Sound Field of a Piezoelectric Shock Wave Transducer

Von der Fakultät für Maschinenwesen der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Ingenieurwissenschaften genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Nina Mareen Reinhardt

Berichter: Univ.-Prof. Dr.-Ing. Klaus Radermacher
Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Holger Gröll

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2025

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online verfügbar.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Medizintechnik im Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik der RWTH Aachen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr.-Ing. Klaus Radermacher für die Betreuung der Arbeit, die konstruktiven Diskussionen und die kontinuierliche Unterstützung sowie dafür, dass er ein Umfeld geschaffen hat, in dem ich fachlich und persönlich wachsen konnte. Darüber hinaus danke ich Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Holger Grüll für die Übernahme des Korreferats und die wertvolle Begleitung in der finalen Phase meiner Promotion, die meine Entwicklung nachhaltig gefördert hat.

Besonders dankbar bin ich Dr.-Ing. Matías de la Fuente, der mich fachlich kompetent begleitet und mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Vielen Dank für die großartige Zusammenarbeit, das Vertrauen, die intensiven Diskussionen und die gegenseitige Ergänzung unserer Stärken, wodurch ich viel lernen konnte.

Für die wertvolle Zusammenarbeit und die langjährige Unterstützung danke ich unserem Projektpartner Richard Wolf GmbH. Besonders hervorheben möchte ich Dr.-Ing. Siegfried Ginter, der sein umfangreiches Fachwissen mit mir geteilt hat und dessen engagierte Begleitung wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Vielen lieben Dank an meine Kolleginnen und Kollegen am mediTEC für die freundschaftliche, motivierende Atmosphäre und den verlässlichen Rückhalt, sowie an die von mir betreuten Studierenden für die wertvolle Zusammenarbeit im Laufe der Jahre. Ein herzliches Dankeschön an Sabine Stockschröder-Krüger, Malte Asseln, Mark Verjans, Juliana Habor, Philipp Krumholz und Philipp Schleer für die vielen schönen gemeinsamen Momente. Mein besonderer Dank gilt Manuel Vossel, Sonja Ehreiser und Lukas Theisgen für den tollen Zusammenhalt sowie die gegenseitige Unterstützung und Motivation. Von ganzem Herzen danke ich meiner Bürokollegin Anne Benninghaus für ihre Freundschaft, das gemeinsame Lachen, die Begeisterung für die Forschung, das gegenseitige Ermutigen und die Umarmungen im richtigen Moment.

Mein tiefster Dank gilt meinen Freunden und meiner Familie für ihre Geduld, ihr Verständnis und ihre Unterstützung. Vielen herzlichen Dank an Christian, der mir durch das Korrekturlesen der Arbeit und bei der Prüfungsvorbereitung eine große Hilfe war, und an Familie Dölle, besonders an mein Patenkind Jakob, die mir gezeigt haben, wie wichtig es ist, manchmal einfach im

Moment zu leben. Danke an meine Freundinnen, die immer ein offenes Ohr und ermutigende Worte für mich hatten. Lukas danke ich von Herzen für die Unterstützung über all die Jahre und dafür, dass du mir in stressigen Zeiten Halt gegeben hast. Meiner Großmutter gilt ein besonderer Dank dafür, dass sie ihre Begeisterung für die Wissenschaft mit mir geteilt hat und mich immer motiviert und inspiriert. Mein größter Dank gilt meinem Bruder Robin und meiner Mutter. Ich bin euch unendlich dankbar für eure bedingungslose Unterstützung und dafür, dass ihr immer an mich glaubt. Euch beiden widme ich diese Arbeit.

Zusammenfassung

Stoßwellen kommen in einer Vielzahl medizinischer Anwendungen zum Einsatz, von der nichtinvasiven Zertrümmerung von Nierensteinen bis hin zur Behandlung von muskuloskelettalen Erkrankungen. Trotz ihrer vielseitigen Verwendung sind die Zusammenhänge zwischen Schallfeldparametern und therapeutischen sowie destruktiven Wirkmechanismen noch nicht vollständig erforscht. Diese Arbeit widmet sich der Untersuchung und Optimierung von Schallfeldern, die von piezoelektrischen Stoßwellenwandlern erzeugt werden. Das Ziel besteht darin, die Anpassbarkeit der Schallfelder für medizinische Anwendungen zu verbessern.

Dazu wurde zunächst eine systematische Analyse durchgeführt, um Schallfeldcharakteristika zu identifizieren, den Zusammenhang zwischen den Parametern und den erzielten Effekten zu verstehen und die Vielfalt der Schallfeldformen mit mechanischer Wirkung aufzuzeigen. Eine Messumgebung wurde weiterentwickelt, welche die Bestimmung relevanter Schallfeldparameter und die Bewertung der Ergebnisse aus in vitro Experimenten ermöglicht. Darüber hinaus wurden Simulationsmodelle aufgebaut und validiert, um die erzeugten Schallfelder abzuschätzen und das elektrische Schwingverhalten piezoelektrischer Wandler zu evaluieren. Ein wesentlicher Beitrag dieser Arbeit ist die Entwicklung und Implementierung von Methoden zur gezielten Modifikation der räumlichen und zeitlichen Schallfeldparameter. Durch den Einsatz akustischer Linsen sowie die Anpassung der Ansteuerungselektronik des Wandlers wurden Methoden etabliert, die eine gezielte Änderung der Schallfeldform ermöglichen. Diese Anpassungen erlauben die kontrollierte Erzeugung von Effekten, wodurch die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung erhöht werden kann. So können durch die hier entwickelten Modifikationen mit dem gleichen Wandler verschiedene Schallfeldformen erzeugt werden und unterschiedliche Anwendungsgebiete erschlossen werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die modifizierten Schallfelder das Potenzial bieten, die Effizienz und Spezifität der Therapie zu verbessern, indem sie an verschiedene medizinische Indikationen angepasst werden können. Diese Flexibilität kann sich positiv auf die Patientenversorgung auswirken und zu einer effizienteren Nutzung medizinischer Ressourcen beitragen. Aufbauend auf dieser Arbeit ist weiterführende Forschung notwendig, um die erzielten in vitro Ergebnisse auf klinische Anwendungen zu übertragen und das gesamte therapeutische Potenzial akustischer Druckwellen zu erschließen. Diese Arbeit liefert Erkenntnisse und Methoden zur Optimierung von Schallfeldern für die medizinischen Anwendung und kann damit einen Beitrag zur Weiterentwicklung der Stoßwellen- und Ultraschalltherapie leisten.

Summary

Shock waves are employed in a wide range of medical applications, including the non-invasive fragmentation of kidney stones and the treatment of musculoskeletal disorders. Despite their versatility, the relationships between sound field parameters and the therapeutic and destructive mechanisms of action have not yet been fully explored. This work focuses on the investigation and optimization of sound fields generated by piezoelectric shock wave transducers. The objective of this research is to enhance the adaptability of sound fields for medical applications.

To this end, a systematic analysis was first carried out to characterize sound fields, to understand the relationship between the parameters and the effects achieved, and to illustrate the variety of sound field shapes with mechanical effects. A measurement environment was further developed to facilitate the determination of relevant sound field parameters and the evaluation of results from in vitro experiments. Furthermore, simulation models were developed and validated to estimate the generated sound fields and evaluate the electrical oscillation behavior of piezoelectric transducers. A key contribution of this work is the development and implementation of methods for the targeted modification of spatial and temporal sound field parameters. Through the utilization of acoustic lenses and the adaptation of the transducer's control electronics, methods have been established that facilitate the targeted modification of the sound field. These adaptations enable the generation of specific effects, which can enhance the clinical efficacy and safety of the treatment. Consequently, it is feasible to generate various sound field shapes with the same transducer, thereby expanding the range of potential applications.

The results indicate that modified sound fields offer the potential to improve treatment efficiency and specificity by being adaptable to different medical indications. This flexibility has the potential to positively impact patient care and contribute to a more efficient use of medical resources. Subsequent research is necessary to translate the in vitro results to clinical applications and to exploit the full therapeutic potential of acoustic pressure waves. This work provides insights and methods for optimizing sound fields for medical applications and can thus contribute to the further development of shock wave and ultrasound therapy.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Medizinischer und technischer Hintergrund	5
2.1	Indikationen	5
2.2	Geräte zur Erzeugung von Stoßwellen und therapeutischem Ultraschall	7
2.3	Mechanische Effekte von Stoßwellen und therapeutischem Ultraschall	8
2.3.1	Ultraschall- und Stoßwellenparameter	9
2.3.2	Wirkmechanismen	13
2.3.3	Burst Waves – Wellenformen und Pulsabfolgen	17
2.3.4	Vergleich der Parameter und Wirkmechanismen	25
2.4	Prüfstände	28
3	Zielsetzung und Konzeption.....	33
4	Messumgebung und Übertragbarkeit.....	37
4.1	Beschreibung der experimentellen Umgebung	37
4.1.1	Stoßwellengeräte	37
4.1.2	Schallfeldmessung	39
4.1.3	Kavitationsmessung	40
4.1.4	Steinfragmentierung	41
4.2	Einfluss der Pulswiederholrate auf Kavitationseffekte und die Steinfragmentierung	41
4.2.1	Material und Methoden	42
4.2.2	Ergebnisse	43
4.2.3	Diskussion und Fazit	44
4.3	Einfluss der Wellenform auf Kavitationseffekte und die Steinfragmentierung	45
4.3.1	Material und Methoden	45
4.3.2	Ergebnisse	46
4.3.3	Diskussion und Fazit	49
4.4	Einfluss von Gewebe auf das Schallfeld während der transkraniellen Stoßwellentherapie	50
4.4.1	Material und Methoden	52
4.4.2	Ergebnisse	56
4.4.3	Diskussion und Fazit	63
4.5	Schallfeldsimulation	67
4.5.1	Material und Methoden	67
4.5.2	Ergebnisse	68
4.5.3	Diskussion und Fazit	70
5	Räumliche und zeitliche Schallfeldformung.....	71
5.1	Akustische Linsen zur räumlichen Schallfeldmodifikation	71
5.1.1	Material und Methoden	74

5.1.2	Ergebnisse	83
5.1.3	Diskussion und Fazit	94
5.2	Modellierung und Analyse des Schwingverhaltens	98
5.2.1	Material und Methoden	100
5.2.2	Ergebnisse	104
5.2.3	Diskussion und Fazit	109
5.3	Anpassungsschaltung zur zeitlichen Schallfeldmodifikation	111
5.3.1	Konzeptentwicklung und Voruntersuchungen	112
5.3.2	Material und Methoden	119
5.3.3	Ergebnisse	121
5.3.4	Diskussion und Fazit	130
6	Evaluation des Potenzials modifizierter Schallfeldparameter	135
6.1	Evaluation der modifizierten Schallausbreitung	135
6.2	Einfluss des modifizierten Schwingverhaltens auf die Schallausbreitung	136
6.2.1	Material und Methoden	136
6.2.2	Ergebnisse	137
6.2.3	Diskussion	138
6.3	Evaluation des modifizierten Schwingverhaltens	139
6.3.1	Material und Methoden	141
6.3.2	Ergebnisse	142
6.3.3	Diskussion	142
6.4	Kombination der räumlichen und zeitlichen Schallfeldformung	143
6.4.1	Material und Methoden	144
6.4.2	Ergebnisse	144
6.4.3	Diskussion	145
7	Diskussion und Ausblick	146
Literatur- und Quellenverzeichnis		I
Zugehörige studentische Arbeiten		XXXII
Abbildungsverzeichnis		XXXIII
Tabellenverzeichnis		XLII
Anhang.....		XLIV
I.	Zusammenfassung der Burst Wave Parameter aus der Literatur	XLIV
II.	Bewertung der Übertragbarkeit verschiedener Prüfstände in die klinische Anwendung	XLVIII
III.	Druckpulsparameter bei der transkraniellen ESWT	LII
IV.	Modifikation Schwingverhalten – Ergebnisse Messung Wandlerspannung und -strom	LIII
V.	Modifikation Schwingverhalten – Reproduzierbarkeit Druckmessung	LIV

1 Einleitung

Stoßwellen werden seit den 1980er Jahren für die nichtinvasive Zertrümmerung von Nierensteinen eingesetzt [Chaussy et al. 1980]. Dabei werden die Steine im Fokus des erzeugten Schallfelds mechanisch fragmentiert, sodass sie im Anschluss ausgeschieden werden können [Loske 2007]. Die Steigerung der Effizienz unterschiedlicher Schallfeldformen für die Steinertrümmerung ist Gegenstand aktueller Forschung und die Rolle der Fokusgröße wird kontrovers diskutiert [Wess & Mayer 2020; Dietz-Laursonn 2021; Rassweiler et al. 2022]. Darüber hinaus wird der therapeutische, überwiegend regenerative, Nutzen von Stoßwellen untersucht. So werden mit dieser Technologie unter anderem Krankheiten in der Dermatologie und im muskuloskelettalen Bereich behandelt, wie die Plantarfasziitis oder das Patellaspitzensyndrom [Loske 2017; Rola et al. 2022]. Die ISMST (International Society for Medical Shockwave Treatment) gibt 15 zugelassene Indikationen für die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) an [ISMST e.V. 2023] und die Anzahl der untersuchten therapeutischen Indikationen nimmt zu [Loske 2017]. Die zugrundeliegenden Wirkmechanismen sind jedoch noch nicht vollständig bekannt.

In der Medizin werden weitere akustische Druckwellen unterschiedlicher Formen therapeutisch genutzt. So wird neben Stoßwellen auch fokussierter Ultraschall (FUS) verwendet. Die Wirkung von fokussiertem Ultraschall wird seit den 1940er Jahren erforscht [Lynn et al. 1942], wobei der Schwerpunkt zunächst auf der Ablation von Gehirngewebe lag [ter Haar & Coussios 2007]. Im Jahr 2022 war die Technologie für acht verschiedene Indikationen von der FDA zugelassen, darunter Knochenmetastasen, Uterusmyome, Prostatakrebs, essentieller Tremor und Parkinson (Tremordominanztyp) [Focused Ultrasound Foundation 2023]. Über 150 Indikationen in verschiedenen Bereichen der Medizin sind Gegenstand aktueller Forschung [Focused Ultrasound Foundation 2023].

Durch die Behandlung mit akustischen Druckwellen werden im Körper thermische oder mechanische Effekte erzeugt, die primär in der Fokuszone auftreten [Bailey et al. 2003a]. Zusätzlich können regenerative Prozesse angeregt [d'Agostino et al. 2015] oder Arzneimittel zielgerichtet freigesetzt werden [Grüll & Langereis 2012; Phenix et al. 2014]. Welcher dieser Mechanismen überwiegt, ist abhängig von den Schallfeld- und Behandlungsparametern sowie dem zu behandelnden Gewebe. So wird bei Behandlungen mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) zum Beispiel die lokale Hitzeentwicklung genutzt, um Gewebe zu zerstören [ter Haar & Coussios 2007]. Die Wirkung von Stoßwellen hingegen beruht auf mechanischen

Effekten [Wess 2004]. Thermische Effekte können dabei weitgehend vernachlässigt werden [Filipczyński & Piechocki 1990].

Eine Sonderform des therapeutischen Ultraschalls stellen kurze, schwingende Pulse dar, welche in dieser Arbeit unter dem Oberbegriff Burst Waves zusammengefasst werden. Diese bilden die Brücke zwischen kontinuierlichen Wellen (CW, *engl. continuous waves*) und Stoßwellen. Ein Puls einer Burst Wave besteht aus mehreren Schwingungen. Zwischen den einzelnen Pulsen liegen Pausen, sodass eine relevante Erwärmung verhindert wird [Khokhlova & Hwang 2011; Maxwell et al. 2015]. Im Gegensatz zu kontinuierlichen Wellen wirken Burst Waves daher hauptsächlich mechanisch in Form von Kavitation, Schallstrahlungskraft und Scherwellen. Aufgrund dieser möglichen destruktiven Effekte werden sie unter anderem für die Gewebeablation eingesetzt [Maxwell et al. 2012].

In der Literatur wird eine breite Varianz an Druckpuls- und Schallfeldformen beschrieben, die durch räumliche und zeitliche Parameter charakterisiert werden können [DIN EN 61846:1998; Cleveland & McAteer 2007; Padilla & ter Haar 2022]. Abhängig von der Anwendung bestehen unterschiedliche Anforderungen an diese Parameter. So werden zum Beispiel für die Zerstörung von Nierensteinen und die Gewebeablation höhere Eindringtiefen benötigt, während die Behandlung von Wunden meist an der Körperoberfläche stattfindet. Da das Feld der Indikationen weit gefächert ist und zahlreiche potentielle Wirkmechanismen existieren, ist es wichtig, den Zusammenhang zwischen der Druckpulsform und den Effekten zu kennen und diese für die Therapie am Patienten bestmöglich zu nutzen. Insbesondere im Bereich der Stoßwellen werden viele verschiedene Geräte mit teilweise abweichenden Druckpulsformen für die gleichen Anwendungen eingesetzt. Die Schallfeldparameter werden in Studien jedoch nur vereinzelt angegeben. Die im Gewebe erzeugte Wirkung ist dabei abhängig von dem Zusammenspiel aller Parameter, die in der Zielregion vorherrschen. Um eine Korrelation zwischen der Druckpulsform und möglichen Wirkmechanismen herstellen zu können, wird die Angabe eines umfassenden Parametersets benötigt.

Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Charakteristika der Schallfelder und die erzeugten Effekte häufig in Wasserbecken untersucht. Dabei ist auch die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die Situation in situ kritisch zu bewerten. Zum einen wird die Schallfeldform im Körper und somit auch die erzeugte Wirkung durch die Gewebedämpfung sowie durch Reflexion, Brechung und Streuung beeinflusst [Loske 2017; Padilla & ter Haar 2022]. Zum anderen ist bei in vitro Untersuchungen sicherzustellen, dass der Prüfstandaufbau die Ergebnisse nicht anders als die Umgebung in vivo beeinflusst [Dietz-Laursonn et al. 2016].

Die erzeugte Wellenform sowie die Maße der Fokuszone werden durch die Geometrie des Wandlers, also die Fokussierung der Wellen, und sein Schwingverhalten bestimmt. Letzteres wird maßgeblich durch den Aufbau des Wandlers und der Ansteuerungselektronik beeinflusst. Somit ergeben sich aus den vielfältigen Indikationen mit teilweise gegensätzlichen Anforderungen an die gewünschte Wirkung entsprechend komplexe Anforderungen an die verwendeten Geräte. Obwohl mit unterschiedlichen Geräten bereits eine große Vielfalt an Schallfeldformen erzeugt werden kann, sind die mit den Stoßwellengeräten erzeugten Schallfelder nicht an einzelne Indikationen anpassbar. So werden für unterschiedliche Anwendungen verschiedene Geräte benötigt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die räumliche und zeitliche Schallfeldform eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers gezielt zu variieren und so das Schallfeld zu optimieren. Dabei soll die Anpassbarkeit einzelner Parameter an unterschiedliche Indikationen analysiert werden und darüber hinaus ein Grundstein für die weitere Erforschung des Zusammenhangs zwischen der Wellenform und den Wirkmechanismen *in vitro* und *in vivo* gelegt werden. Dazu wird zunächst eine Messumgebung zur Schallfeldcharakterisierung etabliert und die Übertragbarkeit der *in vitro* gemessenen Ergebnisse auf die Situation *in vivo* bewertet. Ausgehend von einem bestehenden Stoßwellenwandler werden anschließend Methoden zur gezielten Veränderung der räumlichen Schallfeldform und der zeitlichen Druckpulsform entwickelt. Die Einstellbarkeit der Parameter wird evaluiert und hinsichtlich der möglichen Wirkmechanismen bewertet.

In Kapitel 2 werden zunächst der medizinische und technische Hintergrund sowie der Stand der Technik erläutert. Hier werden ausgewählte potentielle Anwendungsgebiete der Stoßwellen vorgestellt, bei denen unterschiedliche Wirkmechanismen eingesetzt werden: Während bei der Zerstörung von Harnsteinen und in der Onkologie die destruktiven Effekte von Stoßwellen und fokussiertem Ultraschall genutzt werden, basiert der transkranielle Einsatz von Stoßwellen auf therapeutischen Effekten, die bisher noch nicht umfassend erforscht sind. Daraufgehend werden die Erzeugungsmechanismen von Stoßwellen und therapeutischem Ultraschall sowie der Aufbau von Wandlern erläutert. Im Anschluss wird der Begriff *Burst Waves* etabliert und die verschiedenen Formen der in der Literatur beschriebenen gepulsten fokussierten Druckwellen sowie deren Effekte, basierend auf den für Ultraschall und Stoßwellen charakteristischen Parametern, werden vorgestellt. Die unterschiedlichen Schallfelder und deren Effekte können anhand von Prüfständen untersucht und bewertet werden, welche anschließend vorgestellt werden. Aus den Ergebnissen der Literaturrecherche werden in Kapitel 3 die Motivation für diese Arbeit sowie die Forschungsfragen abgeleitet, welche im Anschluss sowohl durch Simulationen als auch durch experimentelle Untersuchungen beantwortet werden.

Die für diese Arbeit verwendete Messumgebung wird in Kapitel 4 vorgestellt. Neben der Bestimmung der Schallfeldparameter wird dabei auch die Untersuchung der mechanischen Effekte der Kavitation und der Steinfragmentierung berücksichtigt. Anhand der Messumgebung wird der Einfluss unterschiedlicher Druckpuls- und Behandlungsparameter auf diese Effekte in vitro evaluiert. Im Anschluss wird der Einfluss von Gewebe auf das Schallfeld und so die Übertragbarkeit der Messergebnisse auf die Situation in vivo untersucht. Ergänzend zu der in vitro Messumgebung wird ein in silico Modell für die Schallfeldsimulation aufgebaut. Dieses dient zur umfassenden Ermittlung aller Schallfeldparameter und kann darüber hinaus verwendet werden, synthetische Schallfelder zu evaluieren. In Kapitel 5 werden Methoden zur räumlichen und zeitlichen Schallfeldformung eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers entwickelt, analysiert und technisch bewertet. Das in silico Modell für die Schallfeldsimulation wird in Kapitel 5.1 genutzt, um die Möglichkeiten zur räumlichen Modifikation des Schallfeldes mit akustischen Linsen zu evaluieren. Im Anschluss werden für die Anpassung der zeitlichen Schallfeldparameter die Variationsmöglichkeiten des Schwingverhaltens des Wandlers untersucht und bewertet. Dazu wird in Kapitel 5.2 ein Modell der Ansteuerungs- und Wandlerelektronik erstellt und validiert. Ausgehend von einer Stoßwelle werden in Kapitel 5.3 die Methoden zur Erzeugung schwingender Pulse entwickelt und evaluiert. Anhand von Druckmessungen werden die so erzeugten Burst Waves charakterisiert und technisch bewertet.

Die Anpassbarkeit der räumlichen und zeitlichen Schallfeldparameter an unterschiedliche Anwendungen wird in Kapitel 6 evaluiert und anhand von Anforderungen und Werten aus der Literatur eingeordnet. Zudem wird der Einfluss der Wellenform auf die Kavitationseffekte untersucht und dazu die Wirkung von Stoßwellen und Burst Waves in vitro verglichen. Zusätzlich wird die Möglichkeit der Kombination aus räumlicher und zeitlicher Schallfeldformung anhand von Simulationen analysiert. Abschließend werden die Ergebnisse in Kapitel 7 ausführlich diskutiert.

2 Medizinischer und technischer Hintergrund

Als Basis für diese Arbeit werden im Folgenden die Grundlagen der Stoßwellen und des therapeutischen Ultraschalls mit mechanischer Wirkung dargestellt. Dazu werden zunächst mögliche Anwendungsgebiete der extrakorporalen Stoßwellentherapie vorgestellt. Im Anschluss wird ein Überblick über die zugrundeliegende Technologie zur Erzeugung der verwendeten Schallfelder gegeben. Der Schwerpunkt dieses Kapitels liegt zum einen auf der Beschreibung der Parameter zur räumlichen und zeitlichen Schallfeldcharakterisierung sowie der verschiedenen in der Literatur beschriebenen Wellenformen und zum anderen auf den durch das Schallfeld erzeugten Wirkmechanismen. Abschließend werden Prüfstände zur Untersuchung der Schallfelder und der Wirkmechanismen in vitro vorgestellt.

Auszüge dieses Kapitels wurden in folgenden Publikationen vorgestellt:

[Reinhardt et al. 2018] REINHARDT, N.; DIETZ-LAURSONN, K.; JANZEN, M.; RADERMACHER, K.; BACH, C.; DE LA FUENTE, M.: Experimental setup for evaluation of cavitation effects in ESWL. In: Current Directions in Biomedical Engineering, 4 (2018), 1: 191–194

[Reinhardt et al. 2023b] REINHARDT, N.; SCHMITZ, C.; MILZ, S.; DE LA FUENTE, M.: Influence of the skull bone and brain tissue on the sound field in transcranial extracorporeal shock wave therapy: an ex vivo study. In: Biomedizinische Technik. Biomedical engineering, 69 (2023), 1: 27–37

2.1 Indikationen

Seit der Einführung extrakorporaler Stoßwellen zur nichtinvasiven Zertrümmerung von Nierensteinen in den 1980er Jahren werden Stoßwellen immer häufiger für verschiedene therapeutische Anwendungen eingesetzt. Zu den ersten Indikationen für die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) gehören Pseudarthrosen und Tendinopathien [Loske 2017]. In den letzten Jahren wurden weitere Indikationen wie diabetische Wunden [Galiano et al. 2019] oder erektile Dysfunktion [Campbell et al. 2019] klinisch eingeführt.

Die Unterschiede zwischen den Indikationen bringen auch unterschiedliche Anforderungen an die Wirkmechanismen und somit an die Schallfeldparameter mit sich. Im Folgenden werden drei Anwendungsgebiete von Stoßwellen vorgestellt, die unterschiedliche Wirkmechanismen nutzen und die große Bandbreite der Indikationen und der damit verbundenen Anforderungen an die eingesetzten Schallfelder zeigen. Während die Zertrümmerung von Harnsteinen mit Stoßwellen seit Jahrzehnten klinisch etabliert ist, ist die mechanische Wirkung von Stoßwellen und

fokussiertem Ultraschall auf Tumore Gegenstand aktueller Forschung. Ein Bereich, in dem aktuell die therapeutische statt der zerstörerischen Wirkung der Stoßwellen untersucht wird, ist die Neurologie.

Harnsteine

Die nichtinvasive Behandlung der Urolithiasis, der Harnsteinerkrankung, mit Stoßwellen wird extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) genannt. Diese Erkrankung kann mit Steinkoliken und Infekten einhergehen und die Konkremeente liegen in 97 % der Fälle in der Niere oder dem Harnleiter [Gasser 2011]. Die ESWL ist eine häufige Therapie für Patienten mit Harnsteinen, die kleiner als 20 mm sind [Canseco et al. 2011]. Eine Therapiesitzung umfasst zwischen 1000 und mehr als 5000 Pulsen [Ueberle 2017]. Gegenstand aktueller Forschung sind die Verkürzung der Behandlungsdauer und die Verwendung optimierter Schallfeld- und Druckpulsformen.

Onkologie

Der Einsatz von Stoßwellen wird auch in der Onkologie seit Jahren erforscht, wobei die Wirkmechanismen noch nicht ausreichend untersucht wurden. Die möglichen Effekte basieren auf den drei unterschiedlichen Ansätzen der Gewebeerstörung, der Minderung von Tumorwachstum durch die Kombination von Stoßwellen mit Krebsmedikamenten und dem Umprogrammieren der Zellfunktion, der Zelltransfektion [Loske 2017]. Darüber hinaus ist auch die mechanische Desintegration von Tumoren mittels fokussiertem Ultraschall Gegenstand der Forschung [Khokhlova et al. 2015; Khokhlova et al. 2023]. Neben lokalen Effekten, die auf die behandelte Region im Körper beschränkt sind, werden auch mögliche systemische Antworten (abskopaler Effekt) auf die Behandlung untersucht [Qu et al. 2020]. Bei der klinischen Anwendung von Druckwellen in der Onkologie wird die thermische Wirkung von fokussiertem Ultraschall genutzt [Kok et al. 2020]. Von der FDA (*engl. Food and Drug Administration*) ist der Einsatz von fokussierten Ultraschallgeräten für die Behandlung von Prostatakrebs [U.S. Food and Drug Administration 2016, 2021] und für die Schmerzbehandlung bei metastasierendem Knochenkrebs zugelassen [U.S. Food and Drug Administration 2012].

Transkranielle Anwendungen

In jüngster Zeit sind transkranielle Behandlungen des Gehirns wieder stärker in den Fokus von Forschung und Entwicklungen gerückt. Eine klinische Anwendung der transkraniellen ESWT war die Behandlung des Syndroms reaktionsloser Wachheit [Lohse-Busch et al. 2014]. In den letzten Jahren wurde ein neues Gerät (Neurolith, Storz Medical, Tägerwil, Schweiz) zur

Behandlung von Patienten mit Alzheimer eingeführt. Es wurde in ex vivo Messungen evaluiert und eine erste klinische Studie wurde durchgeführt [Beisteiner et al. 2020]. Die Wirkmechanismen der verwendeten Druckpulse im Gehirn sind jedoch noch nicht bekannt. Um diese und auch potentielle Nebenwirkungen besser abschätzen zu können, ist es wichtig, die Form der applizierten Druckpulse und des Schallfeldes zu kennen und einen Zusammenhang zu den erzeugten Effekten herzustellen.

2.2 Geräte zur Erzeugung von Stoßwellen und therapeutischem Ultraschall

Es werden drei verschiedene Mechanismen eingesetzt, um fokussierte Stoßwellenfelder zu erzeugen: das elektrohydraulische Prinzip, das elektromagnetische Prinzip und das piezoelektrische Prinzip. Während bei dem elektrohydraulischen Prinzip mittels Funkenentladung unter Wasser direkt eine Stoßwelle erzeugt und mit Reflektoren fokussiert wird, werden die elektromagnetisch und piezoelektrisch erzeugten Druckwellen erst durch Aufteilung und Überlagerung im Fokus zu einer Stoßwelle [Cleveland & McAteer 2007]. Die Fokussierung erfolgt bei elektromagnetischen Wandlern über akustische Linsen oder Reflektoren und bei piezoelektrischen Geräten über die Wandlergeometrie [Cleveland & McAteer 2007]. Piezoelektrische Wandler werden ebenfalls zur Erzeugung von fokussiertem Ultraschall verwendet [ter Haar & Coussios 2007]. Da in dieser Arbeit das Schallfeld piezoelektrischer Wandler optimiert wird, werden im Folgenden unterschiedliche Möglichkeiten zum Aufbau und der Ansteuerung piezoelektrischer Stoßwellen- und FUS-Wandler beleuchtet.

Piezoelektrische Wandler bestehen aus einem oder mehreren Piezoelementen und können planar oder gekrümmt sein. Während die planaren Varianten akustische Linsen zur Fokussierung benötigen, sind Wandler aus gekrümmtem Piezomaterial [Rybyanets et al. 2015; Rosnitskiy et al. 2017] oder mit konfokal angeordneten Piezoelementen [Cleveland & McAteer 2007; Rosnitskiy et al. 2017] selbstfokussierend. Die Geometrie fokussierter Ultraschallwandler wird häufig anhand der F-Nummer beschrieben, welche das Verhältnis von Fokuslänge zu Durchmesser des Wandlers angibt [Rosnitskiy et al. 2017]. Eine weitere Möglichkeit zur Fokussierung bietet die zeitversetzte Ansteuerung von Piezoarrays [Maxwell et al. 2012].

Eine Schicht aus Vergussmaterial dient zur Weiterleitung der Druckwelle und zur akustischen Impedanzanpassung. Diese Anpassungsschicht mit einer optimalen Dicke von einer Viertel-Wellenlänge kann zum Beispiel bei der Verwendung akustischer Linsen mit deutlichen

Impedanzunterschieden zum Wandler wichtig sein, um Verluste zu vermindern [ter Haar & Coussios 2007].

Zur Erzeugung von Stoßwellen erfolgt eine breitbandige Ansteuerung des piezoelektrischen Wandlers mittels Entladung von Kondensatoren, welche mit Hochspannungsschaltern, wie zum Beispiel Thyristoren oder Funkenstreckenschaltern, gesteuert werden [Loske et al. 2002; Thomas 2019]. Piezoelektrische FUS-Wandler werden im Gegensatz dazu mit einer Frequenz angeregt und bei der Herstellung bereits für diese ausgelegt. Die Ansteuerungsnetzwerke bestehen meist aus einem Signalgenerator und einem Verstärker [Maxwell et al. 2012].

2.3 Mechanische Effekte von Stoßwellen und therapeutischem Ultraschall

Allen zuvor vorgestellten Anwendungen ist gemein, dass durch Kenntnis der Wirkungen und Nebenwirkungen eine sicherere und effizientere Behandlung gewährleistet werden kann. Die im Gewebe erzielten Effekte sind abhängig von der räumlichen und zeitlichen Form des Schallfeldes. Im Folgenden werden die Formen von Stoßwellen und fokussiertem Ultraschall mit mechanischer Wirkung vorgestellt. Während Ultraschall anhand einer Arbeitsfrequenz definiert werden kann und aus aufeinanderfolgenden Druck- und Zugphasen besteht, sind Stoßwellen kurze Pulse mit einem eher breitbandigen Frequenzspektrum [Loske 2007]. Eine Sonderform von therapeutischem Ultraschall sind mehrfach oszillierende Druckpulse, die bezüglich ihrer Wellenform eine Hybridform zwischen Stoßwellen und kontinuierlichen Wellen darstellen (Abbildung 2.1).

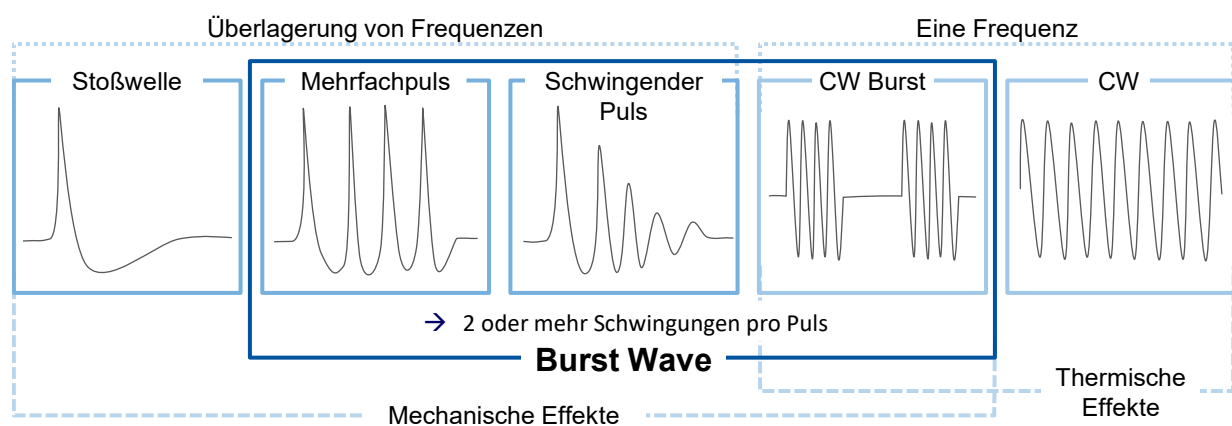


Abbildung 2.1: Einordnung von Burst Waves zwischen Stoßwellen und kontinuierlichen Wellen (CW).

In der Literatur werden unterschiedliche Bezeichnungen für diese mehrfach oszillierenden Druckpulse genannt. Im Rahmen dieser Arbeit werden sie in Anlehnung an Maxwell et al. [2015] als *Burst Waves* bezeichnet. Die Bezeichnung umfasst in dieser Arbeit alle gepulsten akustischen Druckwellen mit zwei oder mehr Zyklen pro Puls, die in erster Linie mechanische Effekte hervorrufen. Zu diesen Wellenformen gehören zum einen CW-Bursts mit einer einzelnen Arbeitsfrequenz und zum anderen oszillierende Stoßwellenpulse, sowie mehrfach gepulste Stoßwellen.

Die Schallfelder und Druckpulsformen können anhand unterschiedlicher Parameter beschrieben werden. Diese Parameter stehen teilweise in einer Abhängigkeit zueinander und bestimmen über das Auftreten von nichtlinearen oder frequenzabhängigen Effekten. Darüber hinaus beeinflussen sie die Wirkmechanismen, welche die Druckwelle hervorrufen kann. Es wird daher im Folgenden untersucht, wie die zeitlichen und räumlichen Parameter eingesetzt werden, um verschiedene Wirkmechanismen zu erreichen. Dazu wird ein Überblick über die in der Literatur beschriebenen Wellenformen, ihre mechanische Wirkung und ihre Anwendungen gegeben. Abschließend wird der Zusammenhang zwischen den Wellenparametern und den mechanischen Wirkungen analysiert.

2.3.1 Ultraschall- und Stoßwellenparameter

Die im Folgenden vorgestellten Parameter dienen der Charakterisierung medizinisch eingesetzter Druckwellen. Dabei werden sowohl einzelne Druckpulse, die an einem Ort gemessen werden, als auch das gesamte Schallfeld, welches aus der räumlichen Verteilung der gemessenen Spitzendrücke besteht, betrachtet. Darüber hinaus werden Parameter vorgestellt, die zusätzlich bei der Behandlung eingestellt werden und ebenfalls einen Einfluss auf die Wirkmechanismen haben können.

Druckpulsparameter

Zur Charakterisierung der Form einer Stoßwelle (Abbildung 2.2), die an einem bestimmten Punkt im Schallfeld gemessen wurde, werden verschiedene Parameter verwendet, welche in der Norm DIN EN 61846 definiert sind. Dazu gehören der *positive Spitzendruck* p_{max} , auch Maximaldruck genannt, und der *negative Spitzendruck* p_{min} . Über die *Anstiegszeit* t_{rise} wird bestimmt, wie schnell der Druck von 10 % des Maximaldrucks auf 90 % des Maximaldrucks ansteigt. Die *Pulsdauer* T_T beschreibt den Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt, zu dem der absolute Druck zum ersten Mal oberhalb von 10 % des Maximaldrucks liegt, und dem Zeitpunkt, zu dem der absolute Druck zum letzten Mal oberhalb von 10 % des Maximaldrucks liegt [Cleveland & McAteer 2007].

Mit Hilfe der *Kompressions-Pulsdauer* t_{FWHM+} wird die Breite des positiven Peaks bei 50 % des Maximaldrucks angegeben. Zusätzlich kann die Länge der Unterdruckphase bestimmt werden.

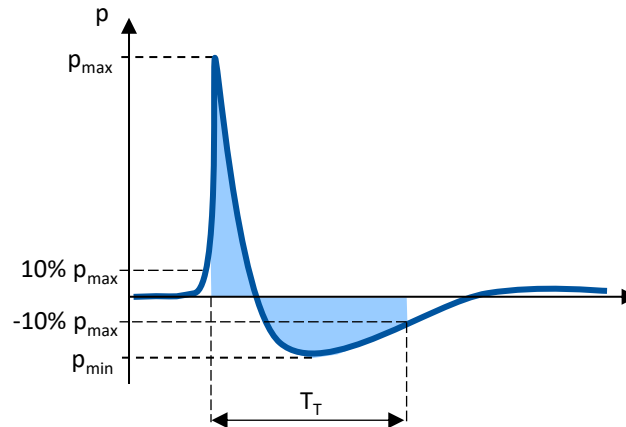


Abbildung 2.2: Zeitlicher Verlauf einer Stoßwelle im Fokus. Der hervorgehobene Bereich gibt das Pulsintensitätsintegral an.

Das *Pulsintensitätsintegral* PII , auch Energiedichte genannt, wird nach der Norm DIN EN 61846 wie folgt berechnet:

$$PII = \frac{1}{Z} \int_{T_T} p^2 dt \quad 2.1$$

Die Integrationsgrenzen entsprechen dabei der Anfangszeit und der Endzeit der Pulsdauer, Z ist die *Schall-Kennimpedanz des Mediums*, in dem gemessen wurde. Zusätzlich geben das *positive Pulsintensitätsintegral* PII^+ und das *negative Pulsintensitätsintegral* PII^- die Energiedichte ausschließlich im positiven bzw. negativen Druckbereich an. Die *Intensität* I beschreibt die Energiedichte pro Pulsdauer [Cleveland & McAteer 2007]:

$$I = \frac{PII}{T_T} \quad 2.2$$

Die Form einer Burst Wave kann weiter über die *Anzahl der Schwingungen* charakterisiert werden. Eine weitere wichtige Kenngröße für die Beschreibung von therapeutischen Ultraschallpulsen ist die *Arbeitsfrequenz* [Khokhlova & Hwang 2011]. Diese ist nach der Norm DIN EN 62127-1 definiert als die akustische Frequenz, mit der das Ultraschallsignal an der Position des räumlichen und zeitlichen Spitzenwertes schwingt. Bei Anwendungen von gepulstem Ultraschall wird häufig der sogenannte *Duty Cycle* angegeben. Dieser bezeichnet das Verhältnis zwischen der Pulsdauer und der Periodendauer.

Nichtlinearität und Dämpfung

Die typische Stoßfront einer Stoßwelle oder Burst Wave entsteht durch nichtlineare Effekte in dem Ausbreitungsmedium. Aufgrund Änderungen der lokalen Schallgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Amplitude breiten sich die Wellenanteile mit höheren Drücken schneller aus als die mit niedrigeren Drücken [Cleveland & McAteer 2007]. Diese nichtlinearen Effekte führen zu einer Verzerrung der Welle und zu einem steileren Wellenprofil [Ginter et al. 2002]. Dadurch enthält die Welle höhere Harmonische der ursprünglichen Frequenz [Bjørnø 2010]. Die Nichtlinearität eines Materials lässt sich durch den *Nichtlinearitätsparameter* B/A beschreiben [Bjørnø 2010]. Im Gegensatz dazu bewirken dissipative Effekte eine Abschwächung der hochfrequenten Komponenten im Frequenzspektrum. Die Absorption nimmt mit steigender Frequenz zu und flacht so die Stoßfront ab [Cleveland & McAteer 2007]. Der Dämpfungskoeffizient ist über das Frequenz-Potenzgesetz definiert:

$$\alpha = \alpha_0 |\omega|^y \text{ mit } 1 \leq y \leq 2, \quad 2.3$$

wobei α_0 und y materialabhängige Parameter sind und ω die Kreisfrequenz ist [Szabo 1994].

Schallfeldparameter

Die Form von mit Stoßwellenwandlern erzeugten Schallfeldern wird anhand von Fokuszonen beschrieben. Dabei entspricht der *geometrische Fokus* dem geometrischen Mittelpunkt der Wandlerapertur. Die *akustische Fokusposition* ist der Ort, an dem der größte positive Spitzendruck gemessen wird. Dieser liegt, wenn Nichtlinearitäten auftreten, nicht an der gleichen Position wie der geometrische Fokus [Loske 2017]. Zusätzlich kann die Position des größten negativen Spitzendrucks ermittelt werden.

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Methoden zur Definition der Fokuszonen, die in den Normen DIN EN 61846 und DIN EN IEC 63045 beschrieben werden. Die *-ndB-Fokuszone* ist eine relative Größe bezogen auf den positiven Spitzendruck im akustischen Fokus, mit Hilfe derer angegeben wird, wie groß der Bereich ist, in dem der positive Spitzendruck größer als der -ndB-Grenzwert ist. Ein häufig genutzter Wert für n ist 6, wobei -6dB 50 % entsprechen. Somit wird mit der -6dB-Zone der Bereich beschrieben, in dem der positive Spitzendruck mindestens 50 % des maximalen positiven Spitzendrucks beträgt [Loske 2007]. Im Gegensatz dazu ist die *nMPa-Fokuszone* eine absolute Größe, mit Hilfe derer beschrieben wird, wie groß der Bereich ist, in dem der positive Spitzendruck den Grenzwert von n MPa überschreitet. Der Wert für n kann auch hier frei gewählt werden, sodass das Schallfeld ausreichend beschrieben wird. Häufig verwendete Zonen sind jedoch die 5MPa-Zone sowie die 10MPa-Zone (Abbildung 2.3) [Loske

2017]. Die Dimensionen aller Fokuszonen können nach DIN EN 61846 dabei in Form der Breite bzw. Länge, der Querschnittsfläche und des Volumens des jeweiligen Bereichs angegeben werden.

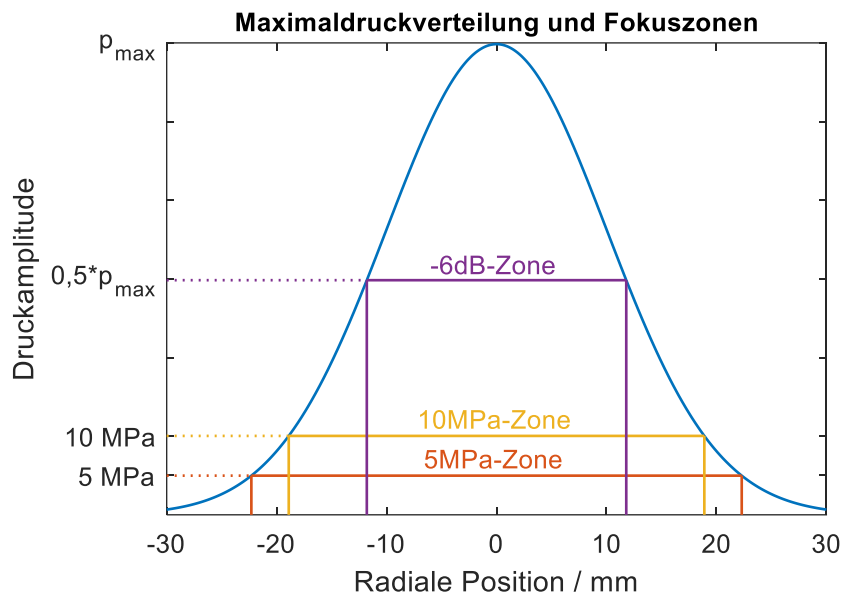


Abbildung 2.3: Unterschiedliche Fokuszonen, eingezeichnet in eine typische Maximaldruckverteilung durch den Fokus, radial zur Ausbreitungsrichtung der Stoßwelle in Anlehnung an [Loske 2017].

Eine Größe, die bei der Behandlung von Patienten besondere Beachtung findet, ist die *Eindringtiefe*. Anhand derer wird der Abstand zwischen der Oberfläche, an dem die Stoßwelle in den Körper geleitet wird, und dem akustischen Fokus angegeben [Loske 2017]. Sie ist jedoch nicht nur abhängig von der Wandlergeometrie, sondern auch von der Intensitätsstufe des Wandlers, welche das Auftreten nichtlinearer Effekte und somit die Position des akustischen Fokus beeinflusst. Darüber hinaus ist zu beachten, dass höhere Frequenzen stärker gedämpft werden [Khokhlova & Hwang 2011] und somit weniger tief in Gewebe eindringen können. Durch die Verwendung von Gel- oder Wasserkissen kann die Eindringtiefe angepasst werden.

Behandlungsparameter

Zusätzlich zu den zuvor beschriebenen Parametern kann die Wirkung auf das Gewebe auch durch weitere Geräteeinstellungen beeinflusst werden. Anhand der *Intensitätsstufe* wird die Höhe der zuvor beschriebenen Parameter justiert, indem die Höhe der Eingangsspannung verändert wird. Die *Pulswiederholrate PWR* ist die Frequenz, mit der die Druckpulse vom Wandler ausgesendet werden, und wird in Pulse/s oder in Hz angegeben. Darüber hinaus haben

die Behandlungsdauer bzw. die *Anzahl der Pulse pro Behandlung* und die *Anzahl der Behandlungen* einen Einfluss auf den erzielten Effekt im Gewebe.

2.3.2 Wirkmechanismen

Je nach Wellenform und behandeltem Gewebe können akustische Druckwellen zu thermischen oder mechanischen Effekten führen. Außerdem können diese Effekte biologische und systemische Reaktionen hervorrufen. Die Erwärmung des Gewebes erfolgt durch Absorption. Die thermische Wirkung kann in Hyperthermie und thermische Ablation unterteilt werden. Die therapeutisch relevanten Effekte der Stoßwellen und Burst Waves sind jedoch mechanisch. Zu den mechanischen Wirkmechanismen gehören die direkten Effekte, die durch Scherwellen im Fokus des Schallfeldes und lokal erzeugte Spannungen verursacht werden, sowie die Schallstrahlungskraft und die akustische Strömung. Auch der indirekte Effekt in Form von Kavitation zählt zu den mechanischen Wirkmechanismen. Im Gewebe können sekundäre Effekte und Reaktionen biologischer Strukturen wie die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke [Alonso 2015], Neuromodulation [Darrow 2019], Mechanotransduktion [d'Agostino et al. 2015] und Sonoporation [Liang et al. 2010] induziert werden. Einen umfassenden Überblick über die mechanischen Bioeffekte von Ultraschall geben Dalecki im Allgemeinen [Dalecki 2004] und Blackmore et al. für den Bereich der Neuromodulation [Blackmore et al. 2019]. In dieser Arbeit werden die möglichen mechanischen Effekte betrachtet. Weitergehende mögliche biologische Effekte werden im Folgenden nicht behandelt.

Direkte mechanische Effekte

Zu den direkten mechanischen Effekten des therapeutischen Ultraschalls gehören die lokal erzeugten Spannungen, die Schallstrahlungskraft und die akustische Strömung. Bei der Stoßwellenlithotripsie können *direkt erzeugte Spannungen* verschiedene Bruchmechanismen verursachen: Spallation, kegelförmige Erosion sowie quasistatisches und dynamisches *Squeezing* [Lokhandwalla & Sturtevant 2000; Eisenmenger 2001; Rassweiler et al. 2011; Sapozhnikov et al. 2007]. Mechanische Spannungen können auch im Gewebe erzeugt werden, insbesondere durch nichtlineare Effekte im Fokusbereich [Maxwell et al. 2012].

Trifft eine akustische Welle auf ein Objekt, wird der transportierte Impuls durch Absorption oder Reflexion übertragen, wodurch eine *Schallstrahlungskraft* (ARF, engl. *Acoustic radiation force*) ausgeübt wird [Torr 1984; Khokhlova & Hwang 2011]. Die ARF wirkt in Richtung der Wellenausbreitung und kann sowohl für die Bewegung von Partikeln in Flüssigkeiten als auch für die Verschiebung von Gewebe verwendet werden [Khokhlova & Hwang 2011; Urban 2018].

Sie wird auch zur Bestimmung der Schalleistung von Ultraschallwandlern eingesetzt [Lunt & Ashley 1979; Fjeld et al. 1997]. Aktuell wird die ARF als weiterer Bruchmechanismus in der Stoßwellenlithotripsie diskutiert [Wess & Mayer 2020].

In Flüssigkeiten kann dieser Effekt *akustische Strömung* erzeugen [Eckart 1948; Lighthill 1978; Nyborg 1965]. Die Verwendung von akustischer Strömung zur Erkennung von Zysten und Blutgerinnseln wird als mögliche diagnostische Anwendung evaluiert [Nightingale et al. 1995; Nightingale et al. 1999; Shi et al. 2001; Shi et al. 2002]. Auf dem Gebiet des therapeutischen Ultraschalls werden die Fibrinolyse und der Einfluss der akustischen Strömung auf den Wärmetransport während der Behandlung untersucht [Sakharov et al. 2000; Solovchuk et al. 2012; Wessapan & Rattanadecho 2020].

Kavitation

Fällt der Druck in einem Fluid unter den akustischen Kavitationsgrenzwert, bilden sich Dampfblasen [Crum 1979], sogenannte Kavitationsblasen. Diese entstehen an Kavitationskeimen, welche sich im Fluid befinden [Apfel 1984; Lokhandwalla & Sturtevant 2000]. Bei Unterdruck wachsen die Blasen so lange an, bis sie einen instabilen Zustand erreichen und schlagartig kollabieren [Khokhlova & Hwang 2011]. Geschieht dies in der Nähe einer Grenzfläche, kollabieren die Blasen asymmetrisch, senden dabei sogenannte *Microjets* in Richtung der Grenzfläche aus und können diese so beschädigen (Abbildung 2.4) [Loske 2007; Wess 2004].

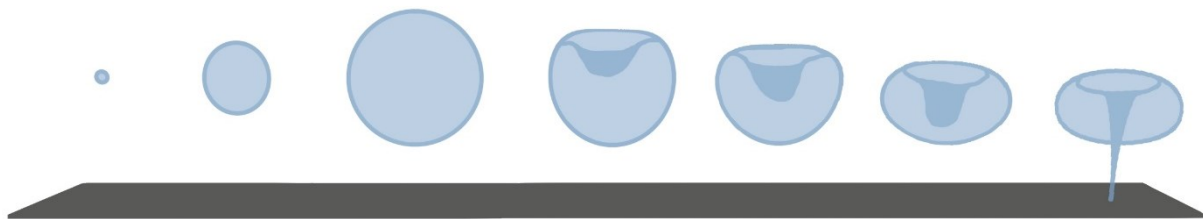


Abbildung 2.4: Wachstum und Kollaps einer Kavitationsblase aus einem Kavitationskeim in der Nähe einer Oberfläche in Anlehnung an [Wess 2004].

Dabei wird zwischen primärer und sekundärer Kavitation unterschieden. Sekundäre Kavitation entsteht aus dem Kollaps der primären Kavitationsblasen [Brennen 2002; Pishchalnikov et al. 2011]. Während die Bläschen der primären Kavitation 50 μ s bis 100 μ s lang wachsen und nach 250 μ s bis 500 μ s kollabieren [Canseco et al. 2011], existieren sekundäre Kavitationsblasen in Wasser in der Größenordnung von einer Sekunde [Huber et al. 1998; Pishchalnikov et al. 2011]. Diese langlebigeren Bläschen sind kleiner als die primären Kavitationsblasen, können jedoch

zwischen einzelnen Pulsen fortbestehen und dämpfen dabei insbesondere den Unterdruck nachfolgender Druckwellen [Pishchalnikov et al. 2006; Liebler et al. 2004]. Darüber hinaus können die Kavitationswolken auch zu Rückstreuung führen und so die Energie folgender Druckpulse abschirmen [Maeda et al. 2018].

Der Grenzwert, bei dem Kavitation eintritt, ist nicht nur von der Viskosität und der Oberflächenspannung des Ausbreitungsmediums [Loske 2007] sowie dessen Gasgehalt [Pishchalnikov et al. 2005] abhängig, sondern wird auch von der Temperatur des Mediums [Vlaisavljevich et al. 2016] und der Frequenz der Druckwelle beeinflusst. So wird mit steigender Frequenz auch der Kavitationsgrenzwert, also die Amplitude des Unterdrucks, ab der Kavitation entsteht, erhöht [Apfel 1970; Khokhlova & Hwang 2011; Thanh Nguyen et al. 2017]. Inhomogenitäten im Medium wie kleine Gasblasen oder Partikel können als Keime dienen und begünstigen somit die Kavitationsbildung [Loske 2007; Sankin & Teslenko 2003]. Je höher die Temperatur des Mediums ist, desto höher ist auch die Kavitationsneigung. Der Kavitationsgrenzwert sinkt in entgastem, destillierten Wasser annähernd linear mit steigender Wassertemperatur [Vlaisavljevich et al. 2016]. Auch die Parameter Pulswiederholrate, Umgebungsdruck und Pulsdauer beeinflussen die Kavitationsbildung. Bei einer hohen Schussfrequenz tritt mehr Kavitation auf als bei niedrigen Pulswiederholraten, da sich die sekundären Kavitationsblasen zwischen den einzelnen Pulsen nicht auflösen und als Kavitationskeime dienen [Pishchalnikov et al. 2005; Sapozhnikov et al. 2002]. Sind in einem Medium noch Kavitationsblasen vorhanden, bevor der darauffolgende Puls eintrifft, wird dieser von den Blasen mit Phaseninversion reflektiert [Maxwell et al. 2011]. Die so entstandenen hohen Unterdruckspitzen fördern die Bildung weiterer Kavitationsblasen. Die Erhöhung des Umgebungsdrucks bietet eine Möglichkeit die Kavitation zu verringern, indem Gasbläschen, welche durch vorangegangene Druckwellen erzeugt wurden, schneller aufgelöst werden [Sapozhnikov et al. 2002]. Bei gepulstem Ultraschall hat auch die Pulsdauer einen Einfluss auf die Kavitation. Mit steigender Pulsdauer und somit steigender Zahl an Schwingungen wird Kavitation begünstigt, der Kavitationsgrenzwert sinkt [Atchley et al. 1988; Xu et al. 2013].

Bei der Fragmentierung von Nierensteinen wird unter anderem die zerstörerische Wirkung der Kavitation genutzt [Bailey et al. 2003b]. Und auch zur gezielten Desintegration von Gewebe, der Histotripsie, [Khokhlova et al. 2015; Khokhlova & Hwang 2011] und der *Drug Delivery* [Bailey et al. 2003a] wird Kavitation eingesetzt.

Sicherheit

Kavitation kann zu mechanischer Schädigung von Gewebe führen. Daher haben Apfel & Holland den mechanischen Index als Grenzwert vorgeschlagen, oberhalb dessen das Auftreten von Kavitation wahrscheinlicher ist [Apfel & Holland 1991]. Der mechanische Index MI ist in der Norm DIN EN 62359 definiert:

$$MI = \frac{p_{min}}{\sqrt{f}} \quad 2.4$$

wobei p_{min} der gedämpfte negative Spitzenunterdruck in MPa und f die akustische Arbeitsfrequenz in MHz ist. Für die Ultraschall-Bildgebung wird ein MI-Wert unter 0,7 empfohlen, um Kavitation auch bei Verwendung von Kontrastmitteln zu vermeiden [Apfel & Holland 1991; Safety Group of the British Medical Ultrasound Society 2010]. Die FDA empfiehlt einen Grenzwert von 1,9 für alle Anwendungen außerhalb des Auges [U.S. Food and Drug Administration 2019]. Laut Strahlenschutzkommission wird ein Gerät mit einem MI über 0,4 als Medizinprodukt der Risikoklasse IIb eingestuft [Strahlenschutzkommission 2013].

Allgemein gilt der MI für kurze Ultraschall-Bildgebungspulse und wurde anhand von Berechnungen in Wasser und Blut unter Annahme von Blasen optimaler Größe entwickelt, also der Größe mit dem geringsten Schwellwert für einen Blasenkollaps. Für längere Pulse sowie für die Behandlung von Gewebe ist der MI in seiner ursprünglichen Form daher nicht optimal geeignet [Church et al. 2015]. Darüber hinaus wird auf der Grundlage theoretischer Daten davon ausgegangen, dass bei der Verwendung des MI für Gewebe Risiken eher zurückhaltend abgeschätzt werden [Blackmore et al. 2019; Church et al. 2015], sodass der Frequenzexponent zur besseren Übereinstimmung auf 0,75 angepasst werden könnte [Church et al. 2015]. Generell kann der MI als Anhaltspunkt dienen, mögliche Nebenwirkungen abzuschätzen, allerdings beeinflussen neben der Arbeitsfrequenz und der negativen Druckamplitude viele weitere Faktoren die Kavitationsentstehung.

Darüber hinaus wird die Intensität als weiteres Maß für die Sicherheit verwendet [U.S. Food and Drug Administration 2019]. Zusätzlich zu dem mechanischen Index und der Intensität wurde der thermische Index TI für die Abschätzung thermischer Effekte auf das Gewebe entwickelt [U.S. Food and Drug Administration 2019; Strahlenschutzkommission 2013; Safety Group of the British Medical Ultrasound Society 2010]. Dieser beschreibt das Verhältnis zwischen der Leistung, die in das Gewebe eingebracht wird, und dem Temperaturanstieg:

$$TI = \frac{W_p}{W_{deg}} \quad 2.5$$

wobei W_p die gedämpfte Ausgangsleistung und W_{deg} die geschätzte Leistung ist, die erforderlich ist, um die Temperatur im Zielgewebe um 1 °C zu erhöhen [Abbott 1999]. Laut Strahlenschutzkommission wird ein Gerät mit einem TI über 0,7 als Medizinprodukt der Risikoklasse IIb eingestuft [Strahlenschutzkommission 2013]. Für die nicht-geburtshilfliche und nicht-neonatale Ultraschall-Bildgebung wird bei unbegrenzter Dauer der Beschallung ein TI unter 1 empfohlen, um thermische Schäden zu vermeiden [Safety Group of the British Medical Ultrasound Society 2010].

2.3.3 Burst Waves – Wellenformen und Pulsabfolgen

Therapeutisch eingesetzte akustische Druckwellen lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: fokussierter Ultraschall und Stoßwellen. Das Bindeglied zwischen diesen beiden Gruppen sind die Burst Waves (Abbildung 2.1). Hinsichtlich der therapeutischen Anwendungen bestehen Schnittmengen der Wellenformen (Abbildung 2.5). Ihre Parameter und die Wirkmechanismen der in der Literatur beschriebenen Burst Waves werden im Folgenden vorgestellt und am Ende des Kapitels in Tabelle 2.1 zusammengefasst. Die Bezeichnungen der verschiedenen Wellenformen und Pulsabfolgen beziehen sich häufig, aber nicht immer, auf die erzielte Wirkung. Da die Originalbezeichnungen in englischer Sprache sind, werden diese im Folgenden teilweise beibehalten und nicht übersetzt, um die Wiedererkennung in der Literatur sicherzustellen.

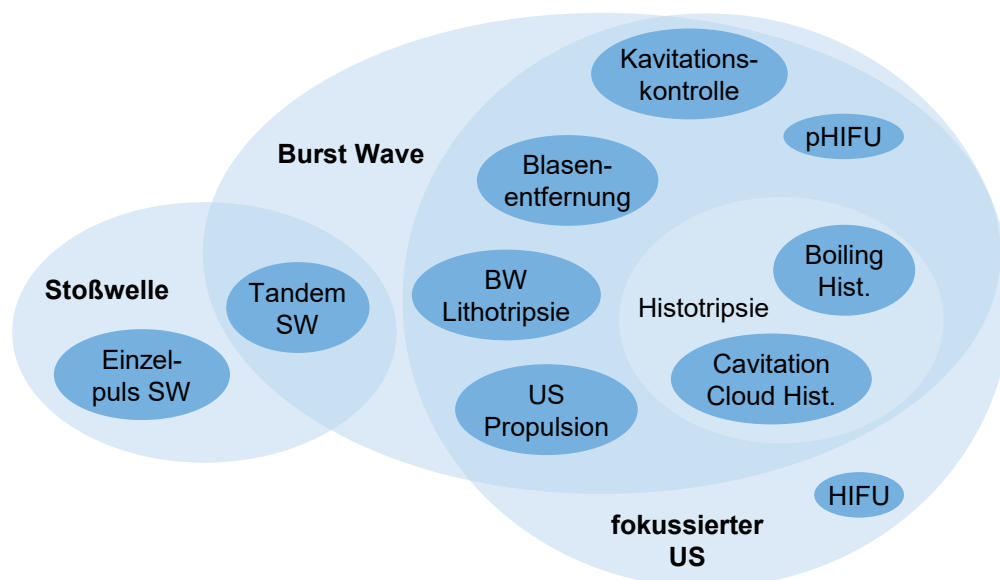


Abbildung 2.5: Einteilung der in der Literatur beschriebenen therapeutisch eingesetzten akustischen Druckwellen.

Stoßwelle und Tandem-Stoßwelle

Bei der ESWL und der ESWT wird die mechanische Wirkung von Stoßwellen genutzt, um eine zerstörende oder therapeutische Wirkung zu erzielen. Die thermischen Effekte sind vernachlässigbar [Filipczyński & Piechocki 1990]. Aufgrund der kurzen Pulsdauer und der geringen Pulswiederholrate wird davon ausgegangen, dass die Temperaturerhöhung unter 1 °C liegt [Mishra & Cleveland 2023]. Die erste medizinische Anwendung war die mechanische Zertrümmerung von Nierensteinen [Chaussy et al. 1980]. Zu den Indikationen für die ESWT gehören die Wundheilung [Mittermayr et al. 2012] und muskuloskelettale Erkrankungen wie Achillessehnenentzündungen [Gatz et al. 2020], Pseudarthrosen und Fersensporn [Loske 2017]. Die am häufigsten verwendete Wellenform sind Einzelpulse. Stoßwellen schwingen nicht mit einer einzigen Arbeitsfrequenz, sondern umfassen ein breitbandiges Frequenzspektrum. Sie sind durch eine steile Druckspitze gefolgt von einer Unterdruckphase gekennzeichnet (Abbildung 2.6, A). Infolge der hohen Drücke und nichtlinearen Effekte bilden sich Stoßfronten. So können positive Spitzendrücke von bis zu 150 MPa und negative Spitzendrücke von bis zu -30 MPa erreicht werden [Loske 2017]. Die Pulse werden meist mit Pulswiederholraten in Bereichen bis zu 2 Hz in der ESWL und zwischen 1 Hz und bis zu 12 Hz in der ESWT abgegeben [Elvation Medical GmbH 2022]. In aktuellen Studien wurde jedoch die Steinfragmentierung in vitro mit einer Pulswiederholrate von 100 Hz untersucht [Rassweiler-Seyfried et al. 2023].

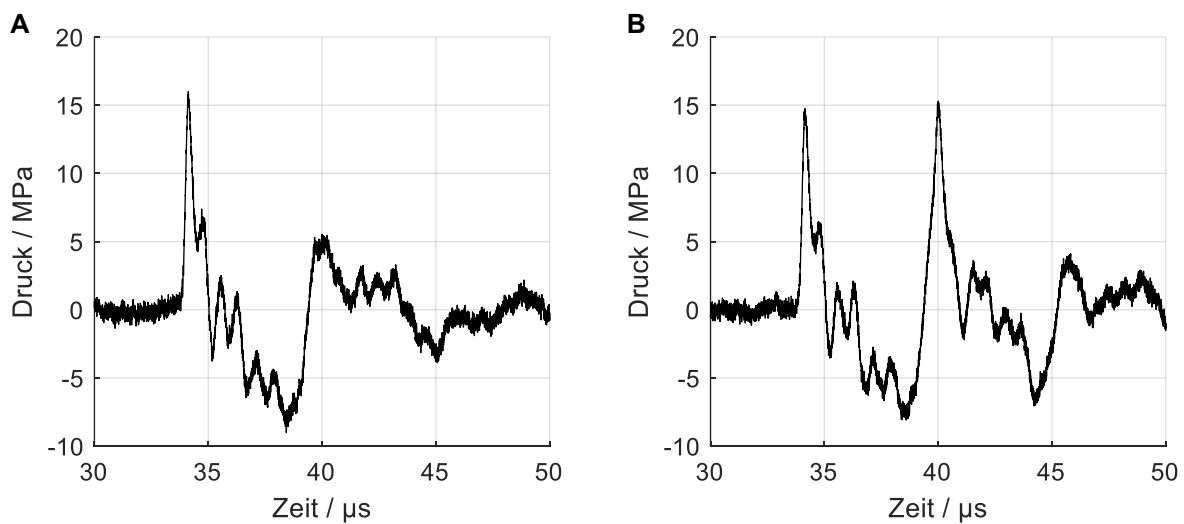


Abbildung 2.6: Beispiele von Fokusdruckkurven eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers: Stoßwelle (A) und Tandem-Stoßwelle (B).

Es gibt Ansätze, den Stoßwellenwandler in sehr kurzer Zeit mehrfach anzuregen und so mehrere aufeinanderfolgende Stoßwellen zu erzeugen. Sogenannte Tandem-Stoßwellen bestehen aus zwei Pulsen (Abbildung 2.6, B), die von einem Wandler erzeugt werden, wobei der Abstand

zwischen den beiden aufeinanderfolgenden Stoßwellen eingestellt werden kann [Arora et al. 2004]. Während der erste Puls Kavitation erzeugt, hängt die Wirkung des zweiten Pulses von dem Abstand zwischen den beiden Pulsen ab: Bei einem kurzen Abstand zwischen 10 und 15 μs wird das Blasenwachstum verhindert, bei längeren Abständen zwischen 200 und 900 μs wird der Blasenkollaps verstärkt [Lukes et al. 2016]. Die Anwendung von Tandem-Stoßwellen wurde zur Verkürzung der Behandlungszeit bei der Lithotripsie [Fernández et al. 2009], zur lokalen Gewebeerstörung [Sunka et al. 2006] und zur Tumorbehandlung [Zeman et al. 2019] untersucht. Einen umfassenden Überblick über die Effekte, die Erzeugung und mögliche Anwendungen von Tandem-Stoßwellen geben Lukes et al. [Lukes et al. 2016].

Neben Tandem-Stoßwellen, die durch mehrfache Anregung eines Wandlers erzeugt werden, gibt es auch andere Ansätze, um die Form des Druckpulses im Fokus und damit die erzeugten Effekte zu beeinflussen: So können Doppelpuls-Stoßwellen (*dual pulse shock waves*) mit Hilfe mehrerer Quellen erzeugt werden [Huber et al. 1999; Sokolov et al. 2001; Xi & Zhong 2000; Zhong et al. 1997]. Aber auch durch die Modifikation der Reflektoren von elektrohydraulischen Wandlern wird eine Veränderung der Wellenform erreicht [Evan et al. 2002; Zhong et al. 1997; Zhong & Zhou 2001].

Hochintensiver Fokussierter Ultraschall

Hochintensiver Fokussierter Ultraschall (HIFU) wird für die nichtinvasive Ablation von Gewebe verwendet. Lokale Wärme ist der vorherrschende Effekt zur Erzeugung von Läsionen, aber auch mechanische Wirkmechanismen wie Kavitation, Schallstrahlungskraft und akustische Strömung werden beobachtet [Khokhlova & Hwang 2011; ter Haar & Coussios 2007]. Beim HIFU werden kontinuierliche Ultraschallwellen durch die sphärische Form der Schallköpfe, die Verwendung von Arrays oder akustischen Linsen fokussiert. Die Fokussierung führt im Vergleich zum diagnostischen Ultraschall zu deutlich höheren Druckamplituden. Es können positive Spitzendrücke von bis zu 60 MPa, negative Spitzendrücke von bis zu -15 MPa und Intensitäten von bis zu 20000 W/cm² erreicht werden [Khokhlova & Hwang 2011]. In Abhängigkeit von den Druckamplituden ist das Auftreten nichtlinearer Effekte möglich (Abbildung 2.7) [Lee 2017; ter Haar & Coussios 2007; Khokhlova & Hwang 2011]. Die Arbeitsfrequenz liegt zwischen 0,2 und 10 MHz [Khokhlova & Hwang 2011]. Umfassende Berichte über Effekte, Geräte und Anwendungen finden sich in den Übersichtsarbeiten von ter Haar & Coussios, Khokhlova & Hwang und Bachu et al. [ter Haar & Coussios 2007; Khokhlova & Hwang 2011; Bachu et al. 2021].

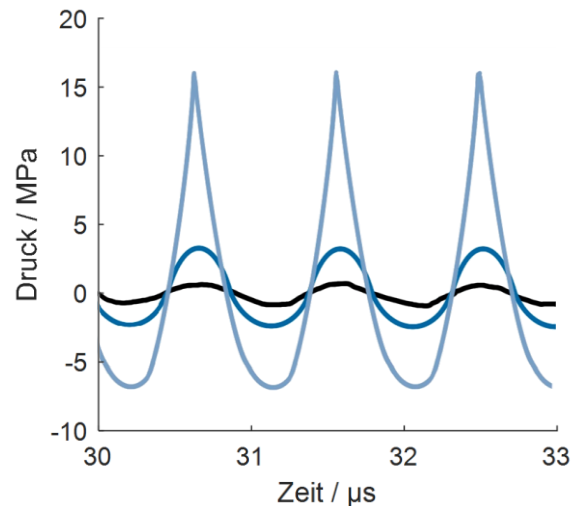


Abbildung 2.7: Beispiel einer Druckkurve eines HIFU-Wandlers bei verschiedenen Druckamplituden in Anlehnung an [Lee 2017].

Um die mechanischen Effekte zu verstärken und die thermischen Effekte zu vermeiden, werden kurze HIFU-Bursts mit Arbeitsfrequenzen unter 2 MHz verwendet [Khokhlova & Hwang 2011]. Gepulster HIFU (pHIFU), auch gepulster fokussierter Ultraschall (pFUS), wird unter anderem für die Krebstherapie [Mouratidis et al. 2021] sowie für die Verabreichung von Medikamenten [Li et al. 2014a] und Genen [Dittmar et al. 2005] untersucht. Diese kurzen Pulse, die mit niedrigen Pulswiederholraten abgegeben werden, können Kavitation erzeugen [Li et al. 2014b]. Für die gezielte Medikamenten- und Genverabreichung werden HIFU-Pulse mit Arbeitsfrequenzen um 1 MHz mit Pulsdauern zwischen 1 ms und 90 ms und Unterdruckamplituden bis zu 12,4 MPa bei Pulswiederholraten zwischen 0,5 und 1 Hz appliziert und evaluiert [Li et al. 2014b; Dittmar et al. 2005; Li et al. 2014a]. Mouratidis et al. verwendeten 10 ms lange Pulse (1,5 MHz) mit höheren Spitzendrücken ($p_{\text{max}} = 32 \text{ MPa}$, $p_{\text{min}} = -17 \text{ MPa}$), die mit einer Pulswiederholrate von 1 Hz abgegeben wurden, für die mechanische Zerstörung von Tumoren bei Mäusen [Mouratidis et al. 2021]. Die Gewebezzerstörung mit pFUS wird auch Histotripsie genannt. In der Literatur werden bestimmte Arten des gepulsten HIFU nach ihrer primären Wirkung oder Indikation unterteilt und im Folgenden vorgestellt.

Histotripsie

Bei der Histotripsie werden mit FUS-Pulsen nichtinvasiv scharf abgegrenzte Läsionen erzeugt, ohne das umliegende Gewebe zu zerstören. Mögliche Anwendungsgebiete sind daher die Behandlung von Tumoren, Nierensteinen, Biofilmen, Thrombosen und Stenosen [Xu et al. 2021; Duryea et al. 2011]. Die FDA hat bereits ein Histotripsie Gerät für die Behandlung von Lebertumoren zugelassen [U.S. Food and Drug Administration 2023; HistoSonics 2023]. Der

vorherrschende Effekt für die Zerstörung von Gewebe bei der Histotripsie ist die Kavitation. In der Literatur werden zwei verschiedene Ansätze zur Erzeugung dieser Kavitationseffekte beschrieben: *Cavitation Cloud* Histotripsie [Xu et al. 2005; Xu et al. 2007; Wang et al. 2011] und *Boiling* Histotripsie [Canney et al. 2010; Khokhlova et al. 2011]. Beide Methoden werden im Folgenden vorgestellt. Die Wellenformen haben gemeinsam, dass sich aufgrund hoher Drücke und Nichtlinearitäten Stoßfronten bilden (Abbildung 2.8) [Maxwell et al. 2012].

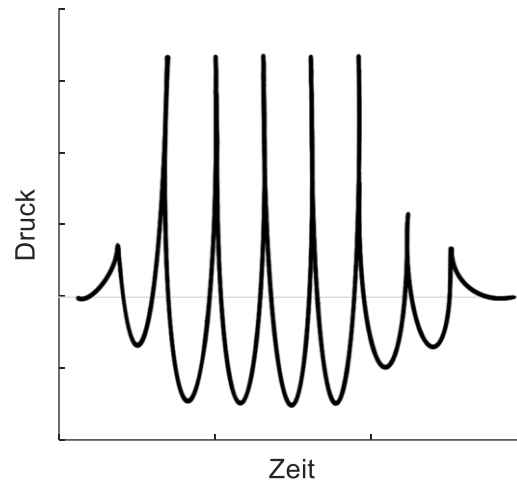


Abbildung 2.8: Beispiel eines Histotripsie-Pulses.

Bei der *Cavitation Cloud Histotripsie* werden Kavitationswolken mit kurzen Pulsen ($0,33 \mu\text{s}$ bis $25 \mu\text{s}$), Arbeitsfrequenzen zwischen $0,5$ und 1 MHz und hohen Pulswiederholraten bis zu 1 kHz gebildet [Hall et al. 2005; Maxwell et al. 2012; Khokhlova et al. 2015; Bader et al. 2019; Xu et al. 2021]. Eine Kavitationswolke kann dabei durch zwei verschiedene Mechanismen erzeugt werden. Bei der sogenannten *Intrinsic Threshold Histotripsie* wird die Kavitationsschwelle durch einen einzigen negativen Spitzenwert überschritten und eine dichte Wolke wird gebildet [Khokhlova et al. 2015]. Dies kann bereits mit einem kurzen Unterdruck-Puls zwischen $0,33$ und $10 \mu\text{s}$ und einem hohen negativen Spitzendruck erreicht werden [Bader et al. 2019]. Bei der sogenannten *Shock-Scattering Histotripsie* liegt der negative Spitzendruck der Pulse ($p_{\text{min}} = -12 \text{ MPa}$ bis -25 MPa) unterhalb der intrinsischen Kavitationsschwelle [Khokhlova et al. 2015]. Sobald sich eine einzelne Blase gebildet hat, werden nachfolgende Pulse an der Grenzfläche mit Phaseninversion reflektiert und erzeugen so Kavitationswolken in der Nähe der ursprünglichen Blase [Maxwell et al. 2011]. Die reflektierten Wellenanteile interferieren außerdem mit den nachfolgenden Unterdruckphasen, was zu einer Erhöhung der Unterdruckamplituden führt [Bader et al. 2019]. Da sich dieser Prozess mit einer zunehmenden Anzahl von Zyklen wiederholt, wächst die Wolke in Richtung des Wandlers [Maxwell et al. 2011]. Die Pulse umfassen in der Regel zwischen 3 und 20 Zyklen, und für die vollständige

Desintegration des Gewebes ist eine Gesamtzahl von 1000 bis 10000 Pulsen erforderlich [Maxwell et al. 2012].

Bei der *Boiling Histotripsy* werden im Vergleich zu dem bisher beschriebenen Ansatz längere Pulse (1 ms bis 20 ms) mit einer etwas höheren Arbeitsfrequenz (1 MHz bis 3 MHz) bei deutlich geringerer Pulswiederholrate (0,5 Hz bis 10 Hz) appliziert [Maxwell et al. 2012; Bader et al. 2019; Dubinsky et al. 2020]. Die positiven und negativen Spitzendrücke erreichen bis zu 85 MPa [Pahk et al. 2019] bzw. -20 MPa [Xu et al. 2021]. Die positiven Spitzendruckphasen werden durch Überlagerung und Nichtlinearitäten verursacht und enthalten hohe Frequenzen. Durch die Absorption der hohen Frequenzen wird das Gewebe schnell und lokal stark begrenzt erhitzt und es bilden sich Siedebblasen [Khokhlova et al. 2015; Maxwell et al. 2012]. Diese Blasen interagieren mit nachfolgenden Pulsen und das Gewebe wird so mechanisch zerstört [Maxwell et al. 2012]. Um sicherzustellen, dass bei diesem Ansatz maßgeblich mechanische Effekte auftreten, müssen die Pulsdauer und die Pulswiederholrate ausreichend klein sein, um ein Abkühlen des Gewebes zu gewährleisten [Khokhlova et al. 2011]. Umfassende Beschreibungen der Histotripsy-Ansätze, ihrer Wirkung und Anwendungen finden sich in den Arbeiten von Maxwell et al., Khokhlova et al., Bader et al. und Xu et al. [Maxwell et al. 2012; Khokhlova et al. 2015; Bader et al. 2019; Xu et al. 2021].

Kavitationsunterdrückung und Kavitationskontrolle

Neben den bereits vorgestellten Tandem- und Doppelpuls-Stoßwellen gibt es weitere Ansätze, die Kavitationswirkung eines Pulses mit einem zusätzlichen Puls zu beeinflussen: die Kavitationskontrolle und die Blasenentfernung. Bei beiden Methoden werden aufeinanderfolgende Pulse mit unterschiedlichen Wellenformen, die abhängig von dem gewünschten Effekt sind, verwendet. Es wird insbesondere ihre Anwendung zur Zerkleinerung von Harnsteinen [Yoshizawa et al. 2009; Ikeda et al. 2016; Duryea et al. 2014b], aber auch zur Gewebeerstörung [Duryea et al. 2014a] untersucht.

Bei dem von Ikeda et al. vorgestellten Ansatz zur *Kavitationskontrolle* (*engl. cavitation control*) werden Pulse mit einer hohen Frequenz (HF, 1 MHz bis 5 MHz, 46 µs bis 100 µs Dauer) und negativen Spitzendrücken von bis zu -12,7 MPa verwendet, um Kavitation zu erzeugen [Ikeda et al. 2006]. Darauf folgt ein kürzerer, niederfrequenter Puls (NF, 0,1 -1 MHz) mit etwa 6 Schwingungen und mit negativen Spitzendrücken von bis zu -6,5 MPa, der zum kontrollierten Kollaps der Blasen führt [Ikeda et al. 2006; Yoshizawa et al. 2009; Ikeda et al. 2016].

Ein ähnlicher Effekt wird mit dem Ansatz der *Blasenentfernung* (engl. *bubble removal*) angestrebt. Die Kavitation wird mit einer Stoßwelle oder einem kurzen (2 μ s bis 5 μ s) Histotripsie-Puls erzeugt. Mit einer kurzen Verzögerung (500 μ s) folgt ein sogenannter Blasenentfernungspuls, der die sekundäre Kavitation zerstört, bevor die nächste Druckwelle eintrifft [Duryea et al. 2014a] (Abbildung 2.9).

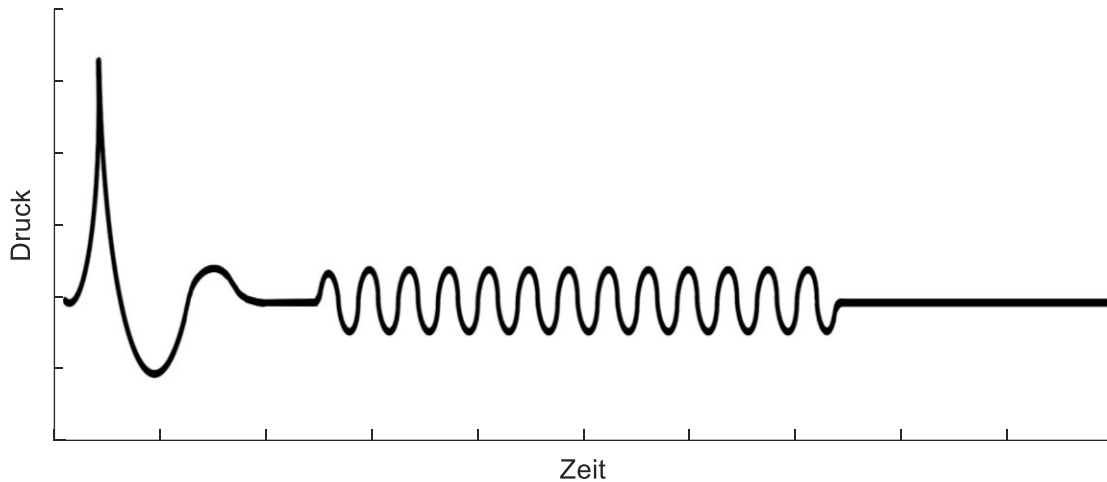


Abbildung 2.9: Beispiel einer Stoßwelle in Kombination mit einem Blasenentfernungspuls in Anlehnung an [Duryea et al. 2014b].

Dies ist besonders bei hohen Pulswiederholraten von Vorteil [Alavi Tamaddoni et al. 2019; Duryea et al. 2014b]. Die Blasenentfernungspulse mit einer Arbeitsfrequenz zwischen 0,37 und 2 MHz [Duryea et al. 2014b; Duryea et al. 2015b] haben eine Dauer zwischen 4 μ s [Duryea et al. 2013] und 500 ms [Wang & Zhou 2015]. Um Kavitation zu erzeugen, sind die Spitzendrücke des ersten Pulses höher ($p_{\max}$: 11 MPa bis 126 MPa; $p_{\min}$: -5,2 MPa bis -45 MPa) als die Spitzendrücke des zweiten Pulses ($p_{\max}$: 0,2 MPa bis 2,6 MPa; $p_{\min}$: 0,2 MPa bis -2,4 MPa) [Duryea et al. 2014a; Duryea et al. 2015a; Duryea et al. 2015b; Wang & Zhou 2015; Alavi Tamaddoni et al. 2019].

Darüber hinaus werden in der Literatur Pulsabfolgen beschrieben, die die Dauer und die räumliche Ausdehnung einer Kavitationswolke kontrollieren [Pahk 2021], die Blasen aufrechterhalten [Xu et al. 2006] oder die Kavitationsschwelle senken und damit die Bildung von Blasen begünstigen [Lin et al. 2014]. Durch die Verwendung eines Histotripsie-Pulses mit hoher Amplitude ($p_{\max}$: 69,2 MPa bis 89,1 MPa; $p_{\min}$: -12,5 MPa bis -14,6 MPa), gefolgt von einem Histotripsie-Puls mit niedrigerer Amplitude ($p_{\max}$: 5,0 MPa bis 32,1 MPa; $p_{\min}$: -3,7 MPa bis -9,6 MPa), sorgte Pahk dafür, dass eine räumlich und zeitlich kontrollierte Siedebubble entstand und *Shock Scattering* verhindert wurde [Pahk 2021]. Xu et al. verwendeten eine

Pulssequenz mit niedriger Amplitude nach einer Sequenz mit höherer Amplitude, um Kavitationswolken aufrechtzuerhalten [Xu et al. 2006]. In einem vergleichbaren Ansatz erzeugten Lin et al. Kavitation, obwohl die Druckamplitude eines einzelnen 3 MHz Pulses nicht die Kavitationsschwelle erreicht, indem sie ihn mit einem zweiten 500 kHz Puls überlagerten [Lin et al. 2014]. Durch die Interferenz beider Pulse wird die intrinsische Kavitationsschwelle überschritten.

Burst Wave Lithotripsie

Bei der Burst Wave Lithotripsie (BWL) werden FUS-Pulse mit niedrigen Druckamplituden von bis zu -8 MPa ($p_{\min}$) [Raskolnikov et al. 2022] zur Zertrümmerung von Harnsteinen verwendet (Abbildung 2.10). Der wesentliche Wirkmechanismus beruht auf Scherwellen im Inneren des Steins, während Kavitation vermieden wird [Maxwell et al. 2015].

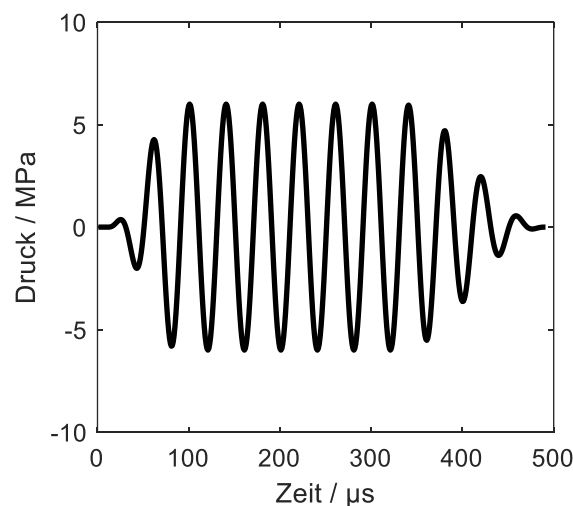


Abbildung 2.10: Beispiel eines BWL-Pulses in Anlehnung an [Maxwell et al. 2015].

Die Steine werden mit hohen Pulswiederholraten zwischen 6,5 Hz [Ramesh et al. 2020] und 200 Hz [Maxwell et al. 2015] behandelt. Ein Puls umfasst zwischen 10 und 100 Schwingungen [Raskolnikov et al. 2022] und es werden Arbeitsfrequenzen zwischen 170 und 830 kHz verwendet [Maxwell et al. 2015; Bailey et al. 2022]. Die Größe der erzeugten Fragmente hängt von der Wellenlänge der Pulse ab [Maxwell et al. 2015]. Darüber hinaus haben Bailey et al. beobachtet, dass kleinere Steine und Fragmente durch Burst Waves mit höheren Frequenzen effektiver zertrümmert werden [Bailey et al. 2022]. Die Wirksamkeit der Burst Wave Lithotripsie wurde in einer klinischen Studie mit 19 Patienten untersucht. Dabei wurden 9 von 23 Steinen innerhalb von 10 Minuten komplett fragmentiert [Harper et al. 2022]. Weitere, unabhängige Studien sollten durchgeführt werden, um die BWL und die ESWL hinsichtlich ihrer Effektivität zu

vergleichen und zu bewerten. Einen umfassenden Überblick über die Burst Wave Lithotripsie und die Verschiebung der Steine mittels *Ultrasonic Propulsion* geben Raskolnikov et al. [Raskolnikov et al. 2022].

Ultrasonic Propulsion

Die *Ultrasonic Propulsion* (UP) nutzt kurze FUS-Bursts und die Schallstrahlungskraft zum Bewegen von Harnsteinen [Shah et al. 2010; May et al. 2016]. Bei den in der Literatur beschriebenen in vitro Untersuchungen wurden meist höhere Arbeitsfrequenzen zwischen 1,5 MHz [Ghanem et al. 2019] und 2,5 MHz [Zwaschka et al. 2018] verwendet. Auch eine kombinierte Therapie aus *Ultrasonic Propulsion* und Burst Wave Lithotripsie wird untersucht [Zwaschka et al. 2018; Hall et al. 2022]. In einer klinischen Studie mit einer solch kombinierten Therapie, erzeugte ein 390 kHz Wandler die Pulse für die Bewegung der Steine [Harper et al. 2021]. Die Pulsdauer reicht von 0,1 ms [Sorensen et al. 2013] bis 50 ms [Shah et al. 2012] und eine Pulsfolge wird für eine Dauer von 1 s bis 5 s aufrechterhalten [Raskolnikov et al. 2022]. Positive und negative Spitzendrücke werden zwischen 0,5 MPa und 12 MPa bzw. -0,15 MPa und -5,9 MPa angegeben [Zwaschka et al. 2018; Connors et al. 2014; Cunitz et al. 2017]. In Experimenten mit Steinphantomen im Wasserbad wurde gezeigt, dass es auch bei der Stoßwellenlithotripsie zu einer Steinverschiebung durch die Schallstrahlungskraft kommen kann [Wess & Mayer 2020].

2.3.4 Vergleich der Parameter und Wirkmechanismen

In Tabelle 2.1 wird eine Übersicht über in der Literatur beschriebene Parameter der zuvor vorgestellten Wellenformen gegeben. Zusätzlich wird den einzelnen Wellenformen der Wirkmechanismus zugeordnet, der mit dieser Art von Burst Wave hauptsächlich angestrebt wird.

Die Tabelle stellt eine Zusammenfassung der Werte aus Anhang I dar. Dort werden Studien und Übersichtsarbeiten gelistet, die Burst Waves mit mechanischer Wirkung beschreiben oder nutzen, den einzelnen Wellenformen zugeordnet werden können und Angaben zu den verwendeten Druckpulsparametern machen. Die Parameter, zu denen in einzelnen Studien keine Angaben gemacht wurden, konnten in der Übersicht nicht berücksichtigt werden. Daher dient diese der groben Einordnung und soll einen Überblick bieten, wie Parameter und Wirkmechanismen zusammenhängen können.

Tabelle 2.1: Übersicht über in der Literatur angegebene Parameter der unterschiedlichen Wellenformen. (Ausführliche Tabelle mit Referenzen in Anhang I.)

Wellenform	Arbeitsfrequenz / MHz		Pulsdauer / μ s		Pulsdauer / # Schwingungen		Pulswiederholrate / Hz		$p_{\max}$ / MPa		$p_{\min}$ / MPa		Hauptwirkmechanismus
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	
Stoßwelle	Breitband		2,5	23	1	1	0,5	3	10	150	-30	-10	Direkte mechanische Effekte (Kap. 2.3.2), Kavitation
Tandem-Stoßwelle	Breitband		2,5	23	2	2	0,33	2,5	26	100	-80	-3	Direkte mechanische Effekte, Kavitation
Doppelpuls-Stoßwelle	Breitband		-	-	2	2	0,33	1	8	70	-13	-10	Direkte mechanische Effekte, Kavitation
HIFU	0,2	10	2e6	10e6	-	-	-	-	5	60	-15	-5	Thermisch
pHIFU	1	1,5	1e3	90e3	-	-	0,5	1	2	77	-17	-1	Kavitation
<i>Cavitation Cloud</i> Histotripsie	0,25	3	0,33	25	1	25	1	1e3	50	80	-28	-10	Kavitation
<i>Boiling</i> Histotripsie	1	3	1e3	20e3	100	10e3	0,5	10	40	85	-20	-10	Kavitation
Kavitationskontrolle (HF)	1	5	46	100	-	-	10	25	10	10	-13	-2	Kavitation
Kavitationskontrolle (NF)	0,1	1	-	-	6	6	10	25	5	16	-7	-5	Kavitationsentfernung
Kavitationskontrolle sonstige	0,5	5	4e3	6e3	3	3	1	20e3	5	89	-33	0	Kavitation
Histotripsie (vor Blasenentf.)	0,5	2	2	5	-	-	1e3	1e3	-	-	-45	-40	Kavitation
Blasenentfernung	0,5	2	500	1,5e3	-	-	1e3	1e3	0,2	2,6	-2,4	-0,2	Kavitationsentfernung
Stoßwelle (vor Blasenentf.)	Breitband		40	40	-	-	0,1	4	11	126	-8	-5,2	Kavitation
Blasenentfernung	0,37	0,5	4	500e3	≥ 2	≥ 2	0,1	100	0,5	1	-33	-0,5	Kavitationsentfernung
Burst Wave Lithotripsie	0,17	0,83	51	127	10	100	6,5	200	7	7	-9	-3	Scherwellen
<i>Ultrasonic Propulsion</i>	0,35	2,5	100	50e3	-	-	0,02	1626	0,5	12	-6	-0,15	Schallstrahlungskraft

Die Wirkmechanismen werden von dem Zusammenspiel der einzelnen Parameter bestimmt. So entstehen bei Behandlungen mit HIFU durch hohe Frequenzen und lange Pulse thermische Effekte. Diese werden verhindert, wenn die Pulsdauer verkürzt wird. Ein Mechanismus, der im Fokus unterschiedlicher Wellenformen steht, und dessen Auftreten je nach Anwendung gewünscht, oder unerwünscht ist, ist die Kavitation. Pulse zur Kavitationsentfernung schwingen eher lange bei vergleichsweise geringen Amplituden, während Pulse zur Kavitationserzeugung wie bei der Histotripsie insbesondere hohe Unterdruckamplituden aufweisen (Abbildung 2.11).

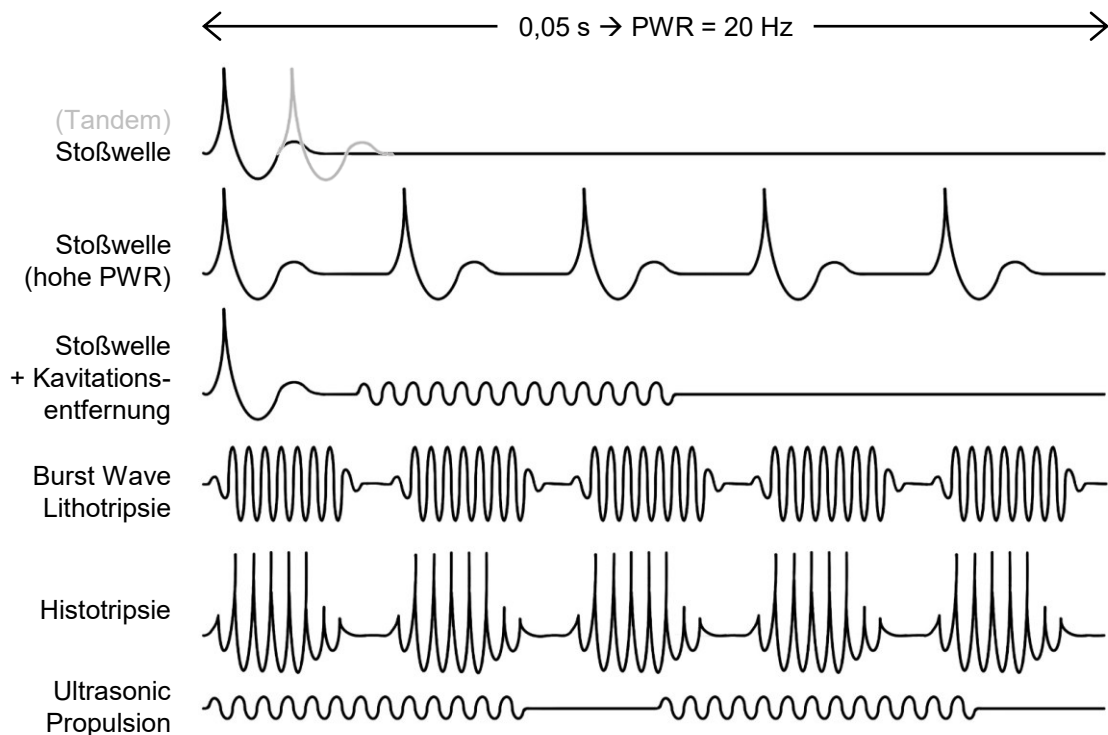


Abbildung 2.11: Beispiele unterschiedlicher Formen von Burst Waves (schematisch).

Dabei können die Parameter nicht isoliert betrachtet werden. So steigt mit zunehmender Arbeitsfrequenz auch der Kavitationsgrenzwert [Apfel 1970] und bei gleicher Wellenform wächst die Wahrscheinlichkeit der Kavitationsentstehung mit zunehmender Pulsfrequenz [Bailey et al. 2003b; Pishchalnikov et al. 2006].

Die Histotripsie ist ein gutes Beispiel dafür, dass ein Effekt mit unterschiedlichen Wellenformen erreicht werden kann. Während bei der *Cavitation Cloud* Histotripsie kurze Pulse mit eher niedrigen Arbeitsfrequenzen bei einer hohen Pulsfrequenz verwendet werden, wird Kavitation bei der *Boiling* Histotripsie mit langen Pulsen, höheren Arbeitsfrequenzen und einer niedrigen Pulsfrequenz erzeugt. Auch bei Stoßwellen ist die Kavitation ein möglicher Wirkmechanismus, der bei Erreichen der entsprechenden Grenzwerte in Gewebe auftreten kann. Hinzu kommen direkte mechanische Effekte wie Scherwellen. Genau wie die Stoßwellen werden auch die Burst Waves für die Zertrümmerung von Nierensteinen eingesetzt. Bei den BWL-Pulsen liegt die Druckamplitude jedoch wesentlich unter der von Stoßwellen. So wird bei der Burst Wave Lithotripsie das Auftreten von Kavitation verhindert und eine höhere Pulsfrequenz ermöglicht. Sowohl die Stoßwellenlithotripsie als auch die Burst Wave Lithotripsie können trotz ihrer unterschiedlichen Wellenformen zu einer feinen Fragmentierung der Steine führen. Die hervorgerufene Wirkung hängt also von dem Zusammenspiel aller

Druckpuls-, Schallfeld- und Behandlungsparameter ab. Daher ist für die Abschätzung der Effekte eine experimentelle Evaluation notwendig. In Studien mit Stoßwellen oder fokussiertem Ultraschall sollten diese Druckpulsparameter für die Bewertung der Wellenformen für unterschiedliche Anwendung daher umfassend angegeben werden.

2.4 Prüfstände

In vitro Prüfstände bieten die Möglichkeit, die zuvor beschriebenen Schallfeldparameter sowie die erzeugten mechanischen Effekte abzuschätzen. Die Bestimmung der Schallfeldparameter ist dabei durch Normen reguliert. Im Folgenden werden neben den Möglichkeiten zur Schallfeldmessung verschiedene in vitro Prüfstände zur Bewertung direkter mechanischer Wirkmechanismen durch Steinfragmentierung und Gewebeschädigung sowie von Kavitation vorgestellt. Punktuelle Druckmessungen in vivo, zum Beispiel im Schwein, bieten darüber hinaus die Möglichkeit, die erreichten Druckpulsparameter und die Wirkung in Gewebe abzuschätzen, bringen jedoch einen höheren Aufwand, sowie die Limitation der möglichen Messmethoden und der Position und Anzahl der Messpunkte mit sich. Daher liegt der Fokus dieses Kapitels auf unterschiedlichen in vitro Aufbauten.

Schallfeldmessung

Für die Charakterisierung eines Wandlers werden die Schallfeldparameter meist durch Messungen in Wasser ermittelt. Dazu wird der Wandler direkt [Liebler et al. 2004; Ueberle & Jamshidi-Rad 2011] oder über eine Membran [Cleveland et al. 2000b; Perez et al. 2013] an einen mit Wasser gefüllten Tank gekoppelt oder vollständig in das Wasser eingetaucht [Canney et al. 2008; Thomas et al. 2020]. Das Hydrophon zur Aufnahme der Druckkurven wird im Schallfeld platziert und ist meist durch eine Positioniereinheit relativ zum Wandler verschiebbar [Cleveland et al. 2000b; Canney et al. 2008; Thomas et al. 2020]. Abhängig von den zu erwartenden Druckamplituden können verschiedene Hydrophone verwendet werden. So eignen sich faseroptische Sondenhydrophone (FOPH, *engl. fibre optic pressure hydrophone*) insbesondere für Messungen hoher positiver und negativer Druckamplituden mit einer hohen räumlichen Auflösung (Abbildung 2.12, A) [Hurrell & Beard 2012]. Die verwendete Glasfaser ist jedoch empfindlich für Schäden durch Kavitation, die insbesondere bei hohen Intensitäten auftreten und zur Notwendigkeit einer Aufbereitung und Repositionierung der Glasfaser im Messbecken und somit Erhöhung der Messdauer führen [Ueberle & Jamshidi-Rad 2011]. Bei niedrigen Druckamplituden weist das FOPH ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis auf

[Hurrell & Beard 2012]. Eine Alternative zur Messung niedrigerer Druckamplituden sind piezoelektrische Hydrophone, wie zum Beispiel Membran- oder Nadelhydrophone (Abbildung 2.12, B) [Hurrell & Beard 2012]. Aus den an unterschiedlichen Orten gemessenen Druck-Zeit-Kurven werden die Druckpuls- und Schallfeldparameter ermittelt.

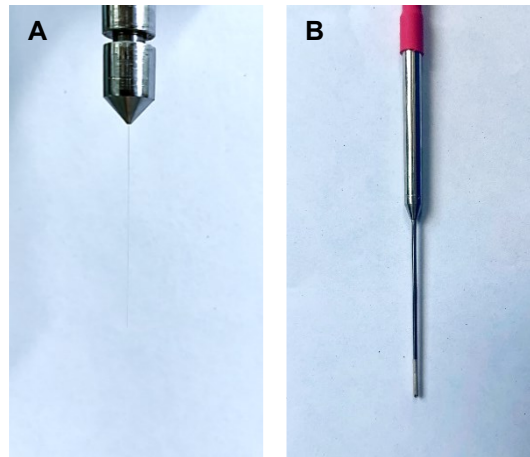


Abbildung 2.12: Messspitze eines FOPHs (A) und eines Nadelhydrophons (B).

Neben den Schallfeldmessungen in Wasser haben Cleveland et al. Schallfeldmessungen *in vivo* durchgeführt [Cleveland et al. 1998]. Dazu wurde eine elektrohydraulisch erzeugte Stoßwelle in ein Schwein eingekoppelt und ein Hydrophon im erwarteten Fokus positioniert. Die Messungen wurden mit einem Nadelhydrophon und zwei implantierbaren Membranhydrophonen durchgeführt. Sie haben gezeigt, dass Druckkurven in Gewebe zwar eine ähnliche Form wie in Wasser aufweisen, die Dämpfung hoher Frequenzen im Gewebe jedoch zu einer erhöhten Anstiegszeit und einem breiteren Fokus führt [Cleveland et al. 1998].

Steinfragmentierung

Für die Lithotripsie werden die mechanischen Effekte von Stoßwellen und Burst Waves auf Nierensteine sowohl mit humanen (Abbildung 2.13, A) [Maxwell et al. 2015; Bailey et al. 2022] als auch mit künstlich hergestellten Steinen (Abbildung 2.13, B) [Loske et al. 2002; Maxwell et al. 2015; Thomas et al. 2020] untersucht. Während Experimente mit humanen Nierensteinen realitätsnäher sind, bieten Steinphantome aus künstlichen Materialien den Vorteil der höheren Reproduzierbarkeit und der besseren Verfügbarkeit [Hesse et al. 1999]. Letztere werden aus Gips, wie zum Beispiel *BegoStone plus* (BEGO Bremer Goldschlägerei Wilhelm Herbst GmbH & Co. KG, Bremen, Germany), hergestellt [Liu & Zhong 2002; Esch et al. 2010; Dietz-Laursonn 2021].

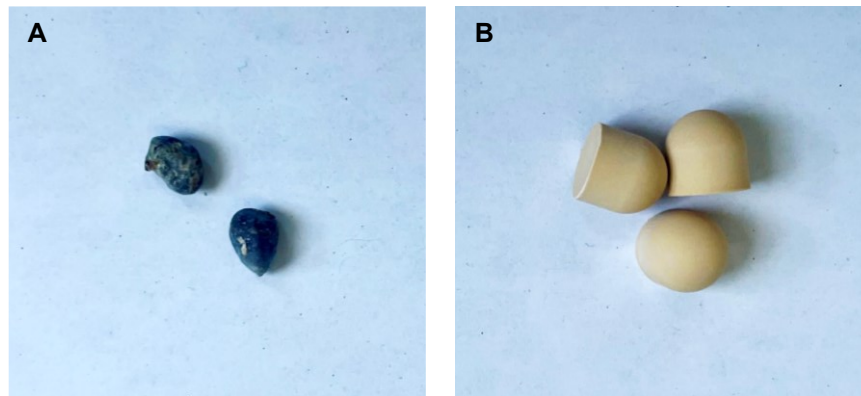


Abbildung 2.13: Beispiele explantierter humaner Nierensteine (A) und künstlicher Nierensteine aus Gips (B).

Bei in vitro Versuchen wird der Stein meist in einem Wassertank im Schallfeld platziert. Es wird zwischen zwei Methoden unterschieden, der *Fixed-Dose*-Fragmentierung und der Kompletต์fragmentierung. Bei der *Fixed-Dose*-Fragmentierung liegt der zu untersuchende Stein in einer geschlossenen Halterung, wird einer festen Anzahl an Pulsen ausgesetzt und die Fragmente werden im Anschluss gesiebt und gewogen [Loske et al. 2002; Dietz-Laursonn 2021]. Für die Kompletต์fragmentierung wird der Stein in einer Siebhalterung platziert und die Anzahl der benötigten Pulse bis das Sieb leer ist, sodass alle Fragmente kleiner als ein vorgegebener Wert sind, wird gezählt [Eisenmenger 2001; Thomas et al. 2020]. Diese Methode bedarf im Anschluss an die Fragmentierung keiner weiteren Arbeitsschritte zur Auswertung, allerdings muss zuvor genau beobachtet werden, wann das letzte Fragment durch das Sieb fällt, und das Wasser wird verunreinigt. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit, dass Kavitationseffekte auftreten. Die Verwendung von Rizinusöl als Umgebungsmedium bietet die Möglichkeit, ausschließlich die direkten mechanischen Effekte auf die Steine zu untersuchen, da die Kavitation unterdrückt wird [Zhu et al. 2002].

Um den Einfluss von Gewebe zu berücksichtigen, können Versuche in Gewebephantomen oder *in vivo* durchgeführt werden. Für die Steinfragmentierung in oder hinter einem Gewebephantom wurden in der Literatur Materialien verwendet, die gewebeähnliche akustische Eigenschaften haben, wie Polyvinylchlorid (PVC) [Zwaschka et al. 2018], (ballistische) Gelatine [Mendez-Probst et al. 2010; Randad et al. 2019a], eine Öl-Gelatine-Dispersion [Madsen et al. 1982; Zhong & Zhou 2001] oder die Flüssigkeit Butandiol, welche in eine Kammer zwischen Wandler und Nierenstein gefüllt wurde [Lautz et al. 2013]. Die Wirkung von Stoßwellen und Burst Waves wurde darüber hinaus an Schweinen mit zuvor implantierten menschlichen [Maxwell et al. 2019] oder künstlichen [Maloney et al. 2006] Nierensteinen untersucht.

Gewebeinteraktion

Gewebephantome und *ex vivo* Modelle werden außerdem verwendet, um die Wirkung von therapeutischem Ultraschall und Stoßwellen auf Gewebe zu untersuchen. Während die Schädigung bzw. Zerstörung von Weichgewebe bei der Lithotripsie mit Stoßwellen oder Burst Waves eine unerwünschte Nebenwirkung sein kann, ist sie zum Beispiel bei der Histotripsie der angestrebte Effekt. Für die Bewertung von Nebenwirkungen bei der ESWL wurde das perfundierte Nierenmodell entwickelt, welches aus einer explantierten Schweineniere besteht, die in einem Wassertank platziert und mit einer Flüssigkeit (Tyrode-Lösung, Kontrastmittel oder Kochsalzlösung versetzt mit Farbpigmenten bzw. humanen Erythrozyten) durchströmt wird [Köhrmann et al. 1994; Bergsdorf et al. 2005]. Die histologische Auswertung zeigte eine mögliche Schädigung des Gewebes durch die applizierten Stoßwellen [Köhrmann et al. 1994; Bergsdorf et al. 2005]. Die Auswirkungen von Kavitation während der ESWL auf kleine Gefäße wurde anhand eines Modells aus dünnen Silikonschläuchen oder Hohlfasern, durchströmt von mit Kavitationskeimen versetztem, entgastem Wasser und umgeben von Rizinusöl, evaluiert [Zhong et al. 2001].

Liang et al. und Chang & Lin haben die zerstörerische Wirkung von Stoßwellen auf Fettzellen (Lipolyse) anhand von Schweinegewebe gezeigt [Liang et al. 2014; Chang & Lin 2017]. Insbesondere bei dem von [Chang & Lin 2017] beschriebenen Prüfstand ist jedoch zu beachten, dass ein kleines Stück Gewebe umgeben von Luft behandelt wurde. Ein solcher experimenteller Aufbau kann zu Reflexionen und somit zu einer Beeinflussung der Ergebnisse führen [Dietz-Laursonn et al. 2016]. Die Wirkung von fokussiertem Ultraschall auf Fettgewebe wurde neben Experimenten an Schweinegewebe auch an einem Phantom aus Gelatine untersucht [Brown et al. 2009].

Die Wirkung von Histotripsie-Pulsen auf Gewebe wurde sowohl anhand von tierischem Gewebe wie Leber [Hall et al. 2005], Hähnchenbrust [Ashida et al. 2018] oder Schweineniere als auch mit einem speziell entwickelten Gewebephantom aus Agarose und roten Blutkörperchen [Maxwell et al. 2010] evaluiert. Die Auswertung erfolgte mittels makroskopischer [Hall et al. 2005; Maxwell et al. 2010; Ashida et al. 2018] und histologischer Untersuchungen [Hall et al. 2005; Maxwell et al. 2010]. Hall et al. und Maxwell et al. haben gezeigt, dass die Veränderungen im Gewebe und im Gewebephantom nach der Exposition im B-Mode-Ultraschall sichtbar sind [Hall et al. 2005; Maxwell et al. 2010]. Da die Kavitation der zugrundeliegende Wirkmechanismus der Histotripsie ist, kann die Gewebeschädigung auch durch Kavitationsmessungen in Gewebe oder Gewebephantomen abgeschätzt werden.

Kavitationsmessung

In der Literatur werden verschiedene Methoden zur Untersuchung der Kavitation beschrieben. So kann der Einfluss des Blasenwachstums auf die Wellenform mit faseroptischen Hydrophonen dargestellt werden [Liebler et al. 2004; Pishchalnikov et al. 2006]. Diese Methode ist auf einen Punkt im Schallfeld, zum Beispiel den Fokuspunkt, beschränkt und starke Kavitation kann dabei zum Bruch der Glasfaser führen. Passive Kavitationsdetektoren (PCD, *engl. passive cavitation detector*) zeichnen die akustische Emission von kollabierenden Kavitationsblasen auf [Cleveland et al. 2000a; Bailey et al. 2003b], liefern jedoch keine visuellen Informationen. Um Bilder der primären Kavitation aufzunehmen und die räumliche Ausdehnung von Kavitationswolken sowie deren zeitlichen Verlauf zu beurteilen, werden Hochgeschwindigkeitskameras eingesetzt [Bailey et al. 2003b; Arora et al. 2004; Pishchalnikov et al. 2006; Duryea et al. 2014b]. Zusätzlich wird die B-Mode-Ultraschall-Bildgebung zur Analyse der sekundären Kavitation verwendet. Diese bietet die Möglichkeit, die räumliche und zeitliche Entwicklung der Blasen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zu untersuchen [Bailey et al. 2003b; Tu et al. 2007]. Pishchalnikov et al. haben einen umfassenden Versuchsaufbau mit einer Hochgeschwindigkeitskamera, B-Mode-Ultraschall und einem faseroptischen Hydrophon beschrieben, um den Einfluss der Pulswiederholrate auf die Kavitation zu untersuchen [Pishchalnikov et al. 2005].

Die Auswirkungen des Blasenkollapses auf umliegende Festkörper können durch den Beschuss von Aluminiumfolie abgeschätzt werden [Coleman et al. 1987]. Die Ergebnisse dieser Experimente lassen sich jedoch nicht direkt auf Gewebe oder Nierensteine übertragen, da die Aluminiumfolie das Schallfeld auf andere Weise beeinflusst. Zur Evaluierung von Histotripsie-Pulsen oder zur Abschätzung von Nebenwirkungen bei der Lithotripsie werden Kavitationsmessungen in Gewebe oder Gewebephantomen durchgeführt. Aufnahmen mit der Hochgeschwindigkeitskamera können nur bei optisch transparenten Medien und Phantomen, wie Gelatine [Maxwell et al. 2013], Agarose [Maxwell et al. 2010; Vlaisavljevich et al. 2014; Bawiec et al. 2021] oder Agar [Movahed et al. 2017], durchgeführt werden. Für die Untersuchung von Kavitation in optisch intransparenten Gewebephantomen oder *ex vivo* Gewebe sowie undurchsichtigen Flüssigkeiten wie Blut eignen sich die PCD [Li et al. 2014a; Maxwell et al. 2013], und die aktive Kavitationsmessung mittels B-Mode-Ultraschall oder Doppler-Sonografie [Li et al. 2014b].

3 Zielsetzung und Konzeption

In den letzten Jahrzehnten ist die Anzahl an medizinischen Anwendungen für Stoßwellen angestiegen. Nicht nur die zerstörerischen Effekte, welche zum Beispiel bei der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie zum Einsatz kommen, sondern auch die therapeutischen Effekte werden untersucht [Loske 2017]. Insbesondere bei der ESWT ist der Zusammenhang zwischen den erzeugten Wirkmechanismen und dem Schallfeld sowie der Wellenform noch nicht vollständig erforscht. Häufig sind die detaillierten technischen Parameter nicht bekannt und werden daher in klinischen Studien nicht umfassend angegeben. Hierdurch bleiben die Zusammenhänge zwischen Ursachen (technische Parameter am Wandler und im behandelten Bereich) und Wirkung unberücksichtigt bzw. können aus den klinischen Studien nicht systematisch abgeleitet werden. Darüber hinaus hat auch die Messumgebung einen Einfluss auf die Ergebnisse [Dietz-Laursonn et al. 2016]. Zusätzlich kann eine Druckwelle zum Beispiel in Gewebe zu anderen Effekten führen als in Wasser. Eine umfassende Bestimmung aller Parameter in vivo ist nicht möglich. Um die im Patienten erzeugten Effekte abschätzen und die Messergebnisse einordnen zu können, ist die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus in vitro Messungen notwendig.

In dem behandelten Gewebe können unterschiedliche Effekte erzeugt werden (Kapitel 2.3.2). Diese werden sowohl durch die Gewebeart als auch durch die Wellen- und Schallfeldform bestimmt. Dabei ist die Wirkung meist nicht von einem einzelnen Parameter abhängig, sondern ergibt sich aus dem Zusammenspiel aller Charakteristika. Um die zu erwartenden Effekte abschätzen zu können, sollten möglichst alle Einflussparameter betrachtet werden. Gleichzeitig ist es möglich, vergleichbare Effekte mit unterschiedlichen Wellenformen, wie zum Beispiel bei der Histotripsie oder der Lithotripsie, zu erzielen (Kapitel 2.3.3). Dies spiegelt sich auch in der Vielfalt der vorhandenen Geräte wider. In der Klinik werden viele unterschiedliche Stoßwellengeräte sowie verschiedene Erzeugungsmechanismen für die gleiche Indikation genutzt. Dabei sind die Charakteristika der von den unterschiedlichen Geräten erzeugten Schallfelder oft nicht vollständig veröffentlicht. Die umfassende Kenntnis der Schallfeldparameter und der mit diesem Schallfeld erzielten Effekte in vivo ist jedoch für die Erforschung des Zusammenhangs zwischen Parametern und Wirkmechanismen essenziell und kann so zur Weiterentwicklung der Technologie dienen.

Zudem wird für unterschiedliche Indikationen häufig das gleiche Schallfeld verwendet. Durch die steigende Anzahl an Indikationen für die Stoßwellenbehandlung steigen jedoch auch die Anforderungen an die Schallfelder und die Geräte, die sie erzeugen. So wird zum Beispiel für

die Behandlung von Wunden eine geringe Eindringtiefe, aber eine großflächige Fokuszone bevorzugt, während zur gezielten Zerstörung von Gewebe kleinere Fokuszonzen und höhere Drücke von Vorteil sind. Die Erzeugung unterschiedlicher Schallfeldformen ist bereits möglich, allerdings sind einzelne Stoßwellengeräte nur begrenzt anpassbar. Dadurch werden für eine höhere Varianz der Schallfeldformen und unterschiedliche Indikationen mehrere Geräte benötigt. Des Weiteren wird in klinischen Studien zur ESWT häufig ausschließlich die verwendete Intensitätsstufe oder das Pulsintensitätsintegral angegeben. Aufgrund dieser Datenlage kann der Einfluss der unterschiedlichen Parameter somit lediglich abgeschätzt werden und noch keine Rückschlüsse auf das optimale Schallfeld für einzelne therapeutische Indikationen gezogen werden. Eine Möglichkeit zur Untersuchung des Einflusses von unterschiedlichen Parametern auf die klinische Wirkung können Geräte mit anpassbaren Wellenformen und Schallfeldern sein. Daher ist das Ziel dieser Arbeit, die Anpassung des Schallfelds und des Schwingverhaltens eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers zu ermöglichen. Die entwickelten Methoden sollen als Grundlage dienen, die Schallfelder entsprechend der Indikationen anzupassen und die Relevanz und Validität für unterschiedliche Anwendungsgebiete zu erforschen. Aus den zuvor beschriebenen Problemen ergeben sich drei Forschungsfragen, die in den folgenden Kapiteln untersucht werden (Abbildung 3.1):

1. Wie können **Schallfelder technisch bewertet** werden und wie weit sind diese Ergebnisse **übertragbar** auf klinische Anwendungen?
2. Wie kann das **Schallfeld** eines bestehenden piezoelektrischen Stoßwellenwandlers räumlich und zeitlich **verändert** werden?
3. Welche physikalische **Wirkung** kann mit den unterschiedlichen Schallfeldern erzeugt werden und welche Anwendungsgebiete erschließen sich daraus?

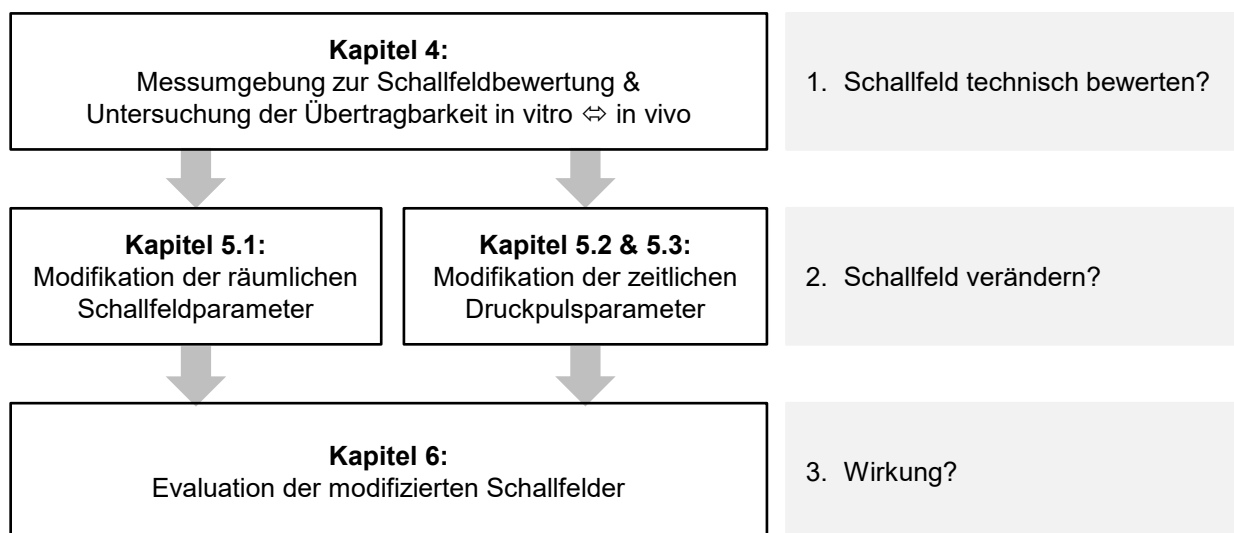


Abbildung 3.1: Struktur dieser Arbeit zur Untersuchung der Forschungsfragen.

Basierend auf den Forschungsfragen werden Konzepte entwickelt und am Beispiel piezoelektrischer Stoßwellengeräte umgesetzt und evaluiert. Zunächst wird eine Messumgebung aufgebaut, anhand derer die erzeugten **Schallfelder bewertet** werden können (Kapitel 4). Mit Schallfeldmessungen können die in Kapitel 2 beschriebenen Parameter bestimmt und der Einfluss von Behandlungsparametern auf Kavitationseffekte und Steinfragmentierung analysiert werden. Die Messungen hinter Gewebe dienen der Untersuchung der ersten Abschätzung der **Übertragbarkeit** von den Ergebnissen der technischen Evaluation auf biologische und medizinische Anwendungen. Neben den in vitro Prüfständen wird die Messumgebung um ein Modell zur Schallfeldsimulation erweitert, welche die umfassende Charakterisierung des gesamten Schallfeldes ermöglicht. Diese in vitro und in silico Messumgebung dient als Grundlage für die Untersuchungen in den weiteren Kapiteln.

Das in dieser Arbeit betrachtete kommerzielle Stoßwellensystem besteht aus einem Ansteuerungsnetzwerk und einem piezoelektrischen Wandler. Es werden zwei Ansätze untersucht, das Schallfeld und somit die erzeugten Effekte zu modifizieren (Abbildung 3.2): die Veränderung der räumlichen Schallfeldparameter sowie die Anpassung der zeitlichen Druckpulsparameter. Eine Möglichkeit zur **Modifikation der Schallausbreitung** ohne das Gerät selbst zu verändern bieten akustische Linsen (Kapitel 5.1). Für die gezielte Anpassung der Schallfeldparameter wird eine Methode für das Design von Linsen entwickelt, welche auf dem Prinzip der Phasenverschiebung basiert und für gekrümmte Stoßwellenwandler geeignet ist. Beispielhaft wird die Wirkung der akustischen Linsen an drei unterschiedlichen Zielschallfeldern untersucht: der Fokusverschiebung in axiale Richtung, der Fokusvergrößerung in radiale Richtung sowie der Erzeugung eines Linienfokus in radiale Richtung.

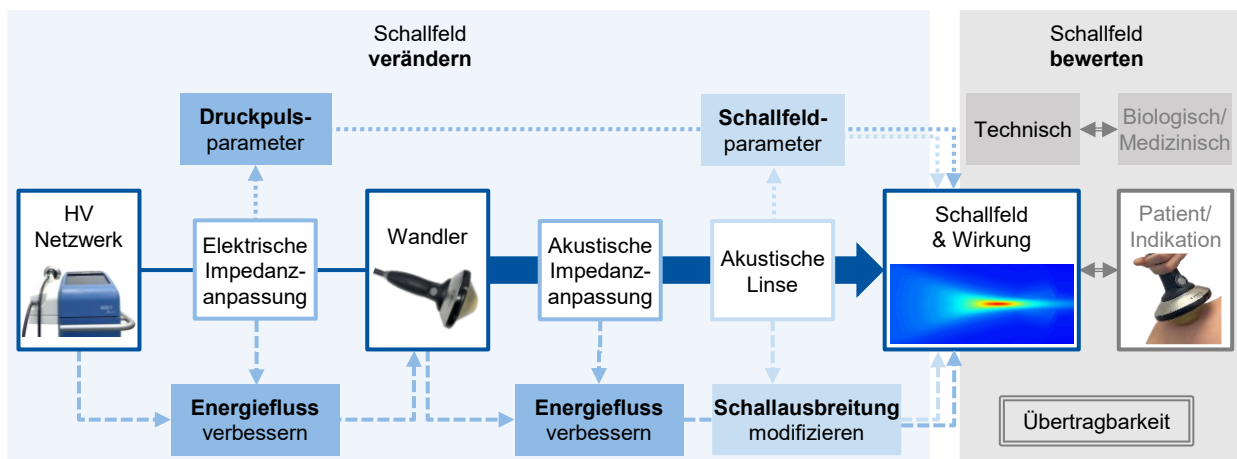


Abbildung 3.2: Konzept zur Schallfeldveränderung und -bewertung eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers.

Zur **Modifikation der zeitlichen Druckpulsparameter** wird eine elektrische Impedanzanpassung zwischen dem Ansteuerungsnetzwerk und dem Wandler durchgeführt (Kapitel 5.2 und 5.3). Für die Auslegung der Anpassung wird zunächst ein elektrisches Modell des bestehenden Systems entwickelt. Dieses wird im Anschluss genutzt, um zum einen den Energiefluss zu analysieren und zum anderen das Schwingverhalten des Wandlers und somit die Form der Druck-Zeit-Kurve zu verändern. Es wird untersucht, ob durch die Veränderung des Schwingverhaltens durch wenige Anpassungen mit dem bestehenden System bereits Burst Waves erzeugt werden können und inwiefern die so erzeugten Druckpulsparameter einstellbar sind.

Die zuvor entwickelte Umgebung für die technische Bewertung dient auch zur Evaluation der angepassten Wellenformen und Schallfelder (Kapitel 6). Anhand der ermittelten Parameter und der möglichen mechanischen Effekte werden die Ergebnisse bezogen auf die erwarteten **Wirkungen** in Gewebe und mögliche Anwendungsgebiete eingeordnet. Mit Werten aus der Literatur werden die potenziellen Effekte der neu erzeugten Druckpulse in Gewebe im Vergleich zum kommerziellen System abgeschätzt. Zusätzlich werden Kavitationsmessungen durchgeführt und die Kombination der Methoden zur räumlichen und zeitlichen Anpassung der Schallfeldparameter evaluiert.

4 Messumgebung und Übertragbarkeit

Die in dieser Arbeit verwendete Messumgebung wird im Folgenden vorgestellt. Sowohl die verwendeten Stoßwellengeräte, als auch die Prüfstände zur Schallfeldmessung sowie zur Bewertung der mechanischen Effekte in Form von Kavitation und Steinfragmentierung werden beschrieben. Weiterhin wird in Voruntersuchungen der Einfluss der Druckpulsparameter auf die mechanischen Effekte evaluiert. Anschließend wird der Effekt von Gewebe auf die Messergebnisse in vitro untersucht und so die Übertragbarkeit der in vitro Messungen auf die Situation in situ bewertet. Neben Messungen bieten auch Schallfeldsimulationen die Möglichkeit, ein Schallfeld zu charakterisieren. Daher wird zusätzlich ein Simulationsmodell aufgebaut, mit dem die Schallfeldparameter über das gesamte Volumen mit geringerem Messaufwand bestimmt werden können.

Auszüge dieses Kapitels wurden in folgenden Publikationen vorgestellt:

[Reinhardt et al. 2018] REINHARDT, N.; DIETZ-LAURSONN, K.; JANZEN, M; RADERMACHER, K.; BACH, C.; DE LA FUENTE, M.: Experimental setup for evaluation of cavitation effects in ESWL. In: Current Directions in Biomedical Engineering, 4 (2018), 1: 191–194

[Reinhardt & de la Fuente 2022] REINHARDT, N. & DE LA FUENTE, M.: In-vitro Evaluation of Single Pulsed vs. Burst Shock Waves. In: ISTU 2022: 21st Annual International Symposium on Therapeutic Ultrasound: Abstract Book (2022)

[Reinhardt et al. 2023b] REINHARDT, N.; SCHMITZ, C.; MILZ, S.; DE LA FUENTE, M.: Influence of the skull bone and brain tissue on the sound field in transcranial extracorporeal shock wave therapy: an ex vivo study. In: Biomedizinische Technik. Biomedical engineering, 69 (2023), 1: 27–37

4.1 Beschreibung der experimentellen Umgebung

4.1.1 Stoßwellengeräte

Die in dieser Arbeit verwendeten Stoßwellengeräte der Firma Richard Wolf GmbH (Knittlingen, Deutschland) bestehen aus einem piezoelektrischen Wandler, welcher durch eine Ansteuerungseinheit angeregt wird. Alle untersuchten Wandler oder vergleichbare Modelle sind kommerziell erhältlich und umfassen mehrere Piezoelemente, welche auf einem gekrümmten Backing befestigt und mit Epoxidharz vergossen sind (Abbildung 4.1). Die Wandler unterscheiden sich insbesondere in der Geometrie, wie zum Beispiel dem Wandlerdurchmesser und dem Krümmungsradius, und in der Anzahl der verwendeten Piezoelemente. Es werden

sowohl Wandler betrachtet, die aus einer einzelnen Schicht aus Piezoelementen aufgebaut sind, als auch Wandler, die zwei aufeinanderliegende Schichten umfassen. Durch diese Unterschiede im Aufbau wird das abgestrahlte Schallfeld verändert. So werden mit dem in dieser Arbeit verwendeten Lithotripter, der vergleichbar zu dem kommerziell erhältlichen PiezoLith 3000Plus (Richard Wolf GmbH) ist, deutlich höhere Eindringtiefen und höhere Druckamplituden erreicht als mit den kleineren therapeutischen Wandlern.

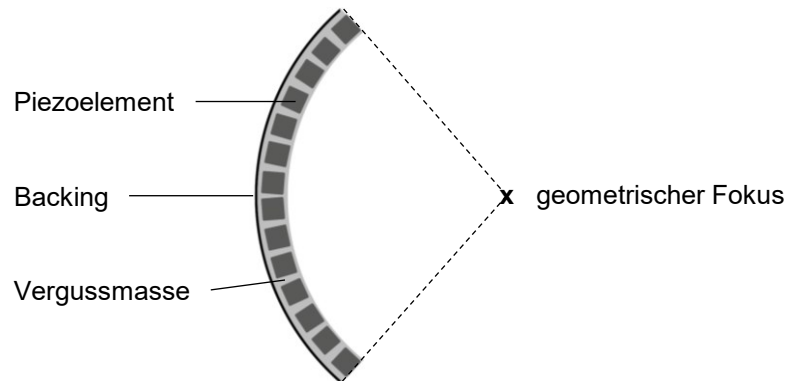


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung des Aufbaus eines piezoelektrischen Wandlers.

Zur Erzeugung der Stoßwellen werden die Wandler mittels Kondensatorentladung angeregt. So werden hohe positive Maximaldrücke erzeugt und es entsteht ein kurzer, breitbandiger Puls, der schnell abklingt. Dazu wird bei dem bestehenden System ein Kondensator über ein Ladenetzwerk auf die gewünschte Spannung geladen und im Anschluss durch Schließen eines Thyristor-Schalters über den angeschlossenen Wandler, einen seriellen Widerstand und einen Parallelwiderstand entladen. Der in Serie zum Wandler geschaltete Widerstand sorgt für eine Begrenzung des Einschaltstroms und ein Parallelwiderstand gewährleistet die ausreichend schnelle Entladung. Diese Anordnung der Komponenten der Ansteuerungseinheit ist für alle Wandler gleich. Jedoch ist die Kapazität des Kondensators im Anregenetzwerk des Lithotripters höher als in dem der therapeutischen Wandler.

In dieser Arbeit werden vier verschiedene Stoßwellenwandler (Richard Wolf GmbH) und deren Schallfelder untersucht: der Lithotripter und drei kommerzielle therapeutische Wandler, F07G3, F10G10 (Abbildung 4.2) und F10G4. Für den Vergleich unterschiedlicher Druckpulsformen wird ein weiterer kommerzieller piezoelektrischer Wandler (ULForce, ITC Ltd., Südkorea) verwendet. Dieser hat eine ähnliche äußere Geometrie wie der F10G4, erzeugt jedoch Burst Waves und keine Stoßwellen. Der genaue Wanderaufbau und die Ansteuerung sind nicht bekannt. Alle Wandler sind über Adapter kompatibel mit den im Folgenden beschriebenen Prüfständen.



Abbildung 4.2: Therapeutische Stoßwellenwandler: F10G10 (links) und F07G3 (rechts).

4.1.2 Schallfeldmessung

Der in dieser Arbeit verwendete Prüfstand besteht aus einem Messbecken und einem Positioniertisch. Das Messbecken hat einen Durchmesser von 500 mm, ist 400 mm hoch und wird mit entgastem Reinstwasser gefüllt, um die Auftretenswahrscheinlichkeit von Kavitationskeimen zu reduzieren und eine höhere Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Die jeweiligen Wandler werden mit Adaptern von unten an das Messbecken montiert, sodass die Stoßwelle ohne Membran direkt in das Wasser eingekoppelt wird (Abbildung 4.3). Der Positioniertisch (isel Germany AG, Eichenzell, Deutschland) befindet sich oberhalb des Messbeckens, dem Wandler gegenüber. Er ermöglicht Verschiebungen in x-, y- und z-Richtung mit einer minimalen Schrittweite von 6,25 μm . Die z-Richtung entspricht der axialen Richtung des Wandlers und x- und y-Achse verlaufen radial zum Wandler.

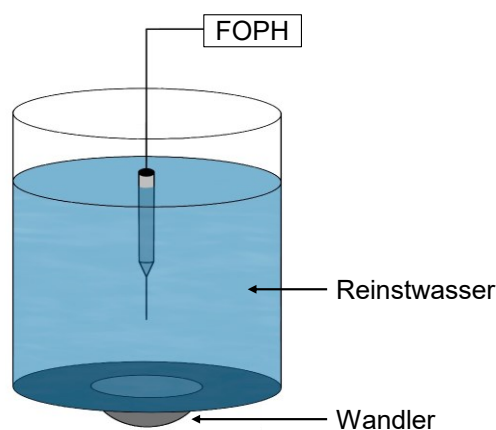


Abbildung 4.3: Schematische Zeichnung des Prüfstands für die Schallfeldmessung.

Für die Schallfeldmessung wird ein faseroptisches Sondenhydrophon (FOPH 2000, RP acoustics e.K., Leutenbach, Deutschland) an dem Positioniertisch befestigt und mit einem Oszilloskop (DPO2024, Tektronix Inc., Beaverton, OR, USA) verbunden. Die Bandbreite des Photodetektors des FOPHs ist auf 2, 20 oder 100 MHz einstellbar. Mit steigender Bandbreite nimmt die Rauschamplitude zu. Sie sollte auf der einen Seite so hoch sein, dass auch der steile Anstieg der gemessenen Signale dargestellt wird, und auf der anderen Seite so niedrig, dass ein angemessenes Signal-Rausch-Verhältnis vorliegt. Daher wird die Bandbreite je nach Amplitude der gemessenen Signale angepasst. Zu Beginn der Schallfeldmessungen wird der akustische Fokuspunkt gesucht. Bei niedrigen Intensitätsstufen mit Fokusdrücken unter 10 MPa wird in dieser Arbeit davon ausgegangen, dass nichtlineare Effekte in der Schallausbreitung vernachlässigbar sind und somit der akustische Fokus dem geometrischen Fokus entspricht. Dieser wird als Ursprung des Koordinatensystems für alle folgenden Messungen festgelegt.

4.1.3 Kavitationsmessung

Für eine quantitative, experimentelle Bewertung der Kavitation bei unterschiedlichen Stoßwellenparametern und Randbedingungen wird eine Messumgebung aufgebaut. Der Kavitationsmessplatz bietet sowohl die Möglichkeit primäre als auch sekundäre Kavitation aufzunehmen. Die primäre Kavitation wird mittels Gegenlichtfotografie untersucht. Eine Kamera (Nikon d80, Nikon Corporation, Tokio, Japan) und ein Blitz (Metz 58 AF-1, Metz mecatech GmbH, Zirndorf, Deutschland) werden in einem abgedunkelten Raum auf gegenüberliegenden Seiten des Wasserbeckens aufgestellt, ausgerichtet auf die Fokuszone des Wandler (Abbildung 4.4, A).

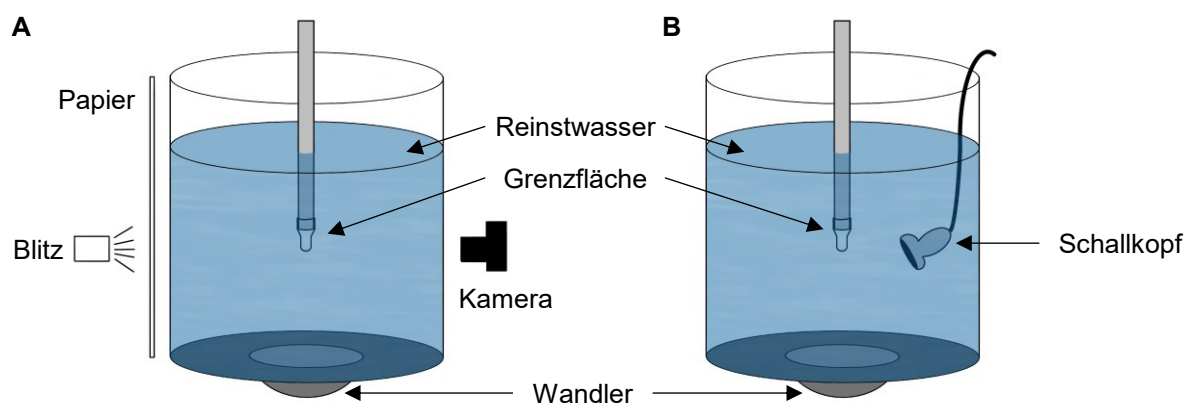


Abbildung 4.4: Prüfstände für die Messung primärer (A) und sekundärer Kavitation (B).

Optional kann eine zusätzliche Grenzfläche im Fokus positioniert werden, die Kavitation begünstigt. Als Grenzfläche kann zum Beispiel eine leere Steinhalterung aus Latex dienen, wie

sie auch für die Steinversuche verwendet wird [Dietz-Laursonn 2021]. Ein Blatt Papier dient als Diffusor, um das Gegenlicht abzuschwächen und eine Überbelichtung zu vermeiden. Bei geöffneter Blende der Kamera wird der Blitz zu einem festgelegten Zeitpunkt nach der Erzeugung der Stoßwelle ausgelöst.

Die sekundäre Kavitation wird mit einem B-Mode-Ultraschallgerät (z.one ultra, Zonare Medical Systems, Inc., Mountain View, CA, USA) aufgenommen. Der mit Ultraschallgel angekoppelte und mit einer dünnen Plastiktüte abgedeckte Schallkopf wird im Wassertank in Richtung der Fokuszone ausgerichtet (Abbildung 4.4, B).

4.1.4 Steinfragmentierung

Die *Fixed-Dose*-Steinzertrümmerung dient zur Abschätzung der direkten mechanischen Effekte unterschiedlicher Schallfelder. Dafür werden halbkugelförmige Steinphantome aus BegoStone-Gips (BEGO Bremer Goldschlägerei Wilh. Herbst GmbH & Co. KG, Bremen, Deutschland) mit einem Mischverhältnis von 4:1 (Gips zu Reinstwasser) verwendet. Zur Versuchsvorbereitung werden sie mit Gipswasser gesättigt und entgast. Während der Versuche werden die Steinphantome mit einer speziell angefertigten Halterung aus Latex (XUR® - FlüssigLatexCouture, Berlin, Deutschland) im Prüfstand platziert. Der Prozess zur Steinherstellung, sowie Versuchsaufbau, -durchführung und -nachbereitung wurden zuvor von Dietz-Laursonn detailliert beschrieben [Dietz-Laursonn 2021].

Nach der Behandlung mit einer festen Anzahl an Schüssen werden die Fragmente zur Auswertung gefiltert, getrocknet und die Korngrößenverteilung wird mit einem Siebturm bestimmt. Die Effizienz der Steinfragmentierung wird anhand des Fragmentierungskoeffizienten $f = 100 \times m_2/m_1$ bewertet, wobei m_1 das Gesamtgewicht aller Fragmente und m_2 das Gewicht aller Fragmente kleiner als 2 mm ist.

4.2 Einfluss der Pulswiederholrate auf Kavitationseffekte und die Steinfragmentierung

Bei der ESWL werden die Stoßwellen aufgrund des Zeitdrucks in den klinischen Abläufen häufig mit einer Pulswiederholrate von 2 Hz appliziert [McAteer et al. 2009; Pishchalnikov et al. 2006; Paterson et al. 2002]. Obwohl die Lebensdauer der primären Kavitationsblasen kürzer ist als das Intervall zwischen den aufeinanderfolgenden Stoßwellen, bleiben kleinere sekundäre Kavitationsblasen bestehen und können je nach Pulswiederholrate als Kavitationskeim dienen,

wenn die nächste Stoßfront eintrifft [Pishchalnikov et al. 2005; Pishchalnikov et al. 2006]. Da die Wirkungen und Nebenwirkungen nicht vollständig geklärt sind, muss nicht nur untersucht werden, wann Kavitation nützlich oder hinderlich ist, sondern auch, wie diese Effekte verstärkt oder abgeschwächt werden können. Das Hauptziel der folgenden Untersuchungen besteht darin, die Funktionalität der zuvor beschriebenen Prüfstände zur Messung von Kavitation und Steinfragmentierung zu verifizieren. Dazu soll der Einfluss der Pulswiederholrate auf die Wirkung des in dieser Arbeit untersuchten Lithotrippers analysiert werden.

4.2.1 Material und Methoden

Der Testaufbau umfasste die zuvor beschriebenen Prüfstände zur Messung von primärer und sekundärer Kavitation, sowie zur Steinertrümmerung. Der Wassertank war mit entgastem Reinstwasser ($T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$) gefüllt und die Stoßwellen wurden mit dem Prototyp eines piezoelektrischen Lithotrippers mit 6300 V Ladespannung erzeugt.

Die primäre Kavitation wurde mit dem in Kapitel 4.1.3 beschriebenen Versuchsaufbau zu einem festen Zeitpunkt aufgenommen. 195 μs nachdem die Stoßfront den Fokus passiert hatte, wurde der Blitz mit einer Dauer von 30 μs ausgelöst. Vier verschiedenen Pulswiederholraten (0,5; 1; 1,5 und 2 Hz) wurden mit $n = 6$ Bildern bei jeder Einstellung untersucht. Für die Auswertung wurde ein Referenzbild ohne Blasen aufgenommen, ohne dass eine Stoßwelle ausgelöst wurde. Dieses wurde mit den Bildern nach der Stoßwellenauslösung verglichen (Abbildung 4.5). Die Anzahl der veränderten Pixel, die Kavitationsblasen zeigen, wurde ermittelt, um die Größe des Kavitationsbereichs zu bestimmen.

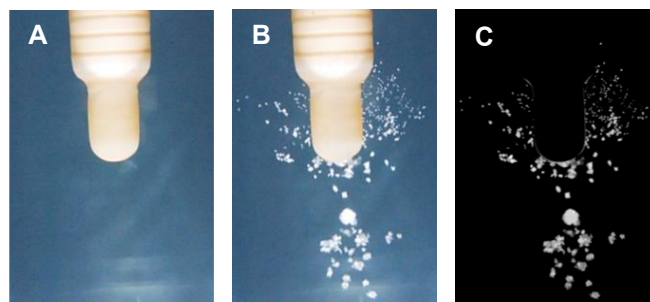


Abbildung 4.5: Beispiel für das Bildverarbeitungsverfahren der Hochgeschwindigkeitsfotografie: Referenzbild (A), Bild mit Kavitation (B), die Differenz aus den ersten beiden Bildern zeigt den Kavitationsbereich (C).

Mit dem in Kapitel 4.1.3 beschriebenen Versuchsaufbau zur Messung sekundärer Kavitation wurde die Lebensdauer von Kavitationswolken bei einer Pulswiederholrate von 1 Hz mit B-Mode-Ultraschall analysiert. Dazu wurden $n = 3$ Videos mit einer Dauer von 30 s und einer Bildfrequenz von 3,8 fps aufgenommen. Um die Wirkung verbleibender Kavitationskeime auf die

Wolkenbildung durch aufeinanderfolgende Stoßwellen zu bewerten, wurden zehn konsekutive Stoßwellen betrachtet und die Aufzeichnung unmittelbar vor Auslösung der letzten Stoßwelle gestartet. Für die Bestimmung der Lebensdauer der sekundären Kavitationsblasen wurde detektiert, über welche Dauer die Bläschen im Ultraschallvideo zu sehen sind.

Für die Fragmentierungsversuche wurden Steinphantome wie in Kapitel 4.1.4 beschrieben hergestellt, vorbereitet und ausgewertet. Dazu wurde die Steinmitte im akustischen Fokus des Lithotripters platziert und jeweils 500 Stoßwellen mit einer Pulswiederholrate von 0,5, 1, 1,5 und 2 Hz ausgesetzt. Bei jeder Einstellung wurden $n = 6$ Steine untersucht.

4.2.2 Ergebnisse

Bei höheren Pulswiederholraten war eine signifikant erhöhte Kavitationsaktivität festzustellen (Abbildung 4.6, A). Während die Kavitationswolke bei einer Pulswiederholrate von 0,5 Hz mit 1034 ± 166 Pixel den kleinsten Bereich im Vergleich zu den anderen Einstellungen umfasste, war sie bei 2 Hz mit 2662 ± 874 Pixeln am größten. Die Effizienz der Steinfragmentierung nahm mit zunehmender Pulswiederholrate ab (Abbildung 4.6, B). Sie war am höchsten bei einer Pulswiederholrate von 0,5 Hz mit $f = 25,6 \pm 1,6 \%$ und am geringsten bei 2 Hz mit $f = 21,0 \pm 1,8 \%$.

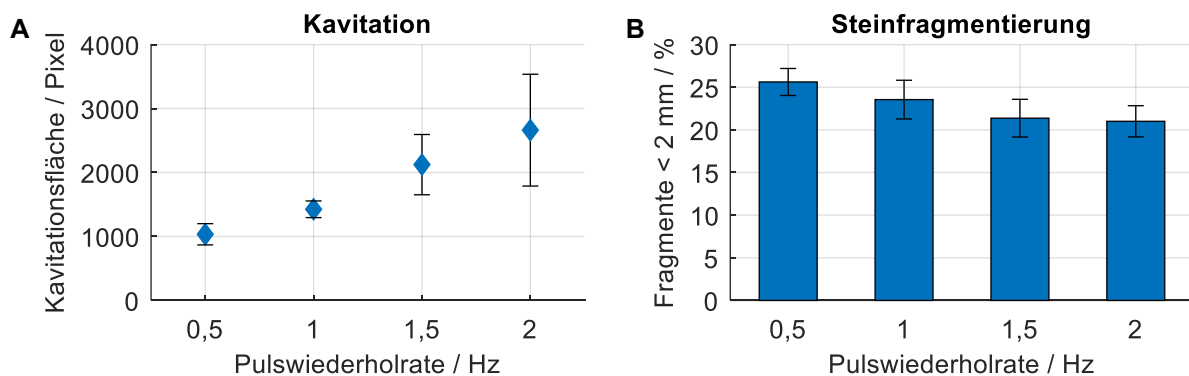


Abbildung 4.6: Einfluss der Pulswiederholrate auf die mechanischen Effekte: Größe der primären Kavitationswolke (A) und Fragmentationskoeffizient f (B).

Die B-Mode-Bildgebung zeigte, dass die sekundären Kavitationsblasen in und um die Latexhalterung angesiedelt waren, die im akustischen Fokus des Lithotripters positioniert war. Eine größere Wolke blieb für 1 s nach dem Durchgang der Stoßwelle durch die Fokuszone bestehen, während die Lebensdauer einzelner Bläschen bis zu 5 s betrug (Abbildung 4.7).

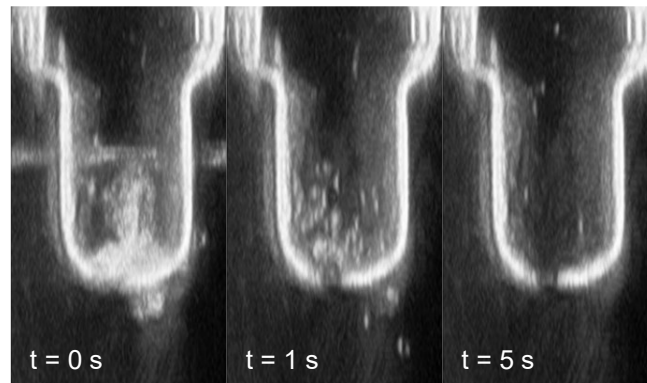


Abbildung 4.7: B-Mode-Ultraschallbilder der sekundären Kavitation bei $t = 0$ s, $t = 1$ s und $t = 5$ s.

4.2.3 Diskussion und Fazit

Die Prüfstände ermöglichen die Analyse der Entstehung und Entwicklung von Kavitation einerseits und die Bewertung von deren Folgen für die Steinertrümmerung andererseits. Es zeigte sich eine umgekehrte Korrelation zwischen Kavitation und Fragmentierung. Mit zunehmender Pulswiederholrate nimmt die primäre Kavitation zu, während die Fragmentierungseffizienz abnimmt. Auch andere Arbeiten haben gezeigt, dass höhere Pulswiederholraten die Kavitation fördern [Pishchalnikov et al. 2006; Bailey et al. 2003b] und die Steinertrümmerung beeinträchtigen und zwar nicht nur in vitro [Pishchalnikov et al. 2006; Duryea et al. 2014b; Greenstein & Matzkin 1999], sondern auch in Schweinemodellen [Paterson et al. 2002; Gillitzer et al. 2009] und in klinischen Studien [Yilmaz et al. 2005; Honey et al. 2009]. Obwohl die Lebensdauer der primären Kavitation zu kurz ist, um sich auf nachfolgende Stoßwellen auszuwirken [Pishchalnikov et al. 2006], blieben sekundäre Kavitationswolken eine Sekunde lang bestehen, einzelne sekundäre Blasen noch länger. So können sie als Kavitationskeime bei nachfolgenden Stoßwellen dienen, insbesondere bei Pulswiederholraten größer als 1 Hz. Ähnliche Ergebnisse wurden von Pishchalnikov et al. gezeigt [Pishchalnikov et al. 2005]. Eine geringere Pulswiederholrate minimiert die Wahrscheinlichkeit, dass eine Stoßwelle auf einen Kavitationskeim trifft, und verringert somit die Kavitationsneigung.

Auf der anderen Seite wurde in einer aktuellen in vitro Studie gezeigt, dass auch die Steinertrümmerung mit Stoßwellen bei einer vergleichsweise hohen Pulswiederholrate von 100 Hz möglich ist [Rassweiler-Seyfried et al. 2023]. Dabei werden jedoch keine Angaben zur Wellenform oder den erreichten Druckamplituden gemacht, sodass keine Aussagen bezüglich der Kavitation bei den untersuchten Einstellungen möglich sind. Auch bei der Burst Wave Lithotripsie werden Pulswiederholraten in dieser Größenordnung eingesetzt (Kapitel 2.3.4).

Dabei ist die Wellenform so ausgelegt, dass keine Kavitation entsteht und der maßgebliche Steinbruchmechanismus die Scherwellen innerhalb des Steins sind [Maxwell et al. 2015].

Bei der Analyse der Wirkmechanismen ist es daher wichtig, alle Druckpulsparameter und deren Zusammenspiel zu betrachten. Dabei ist ein Puls nicht nur einzeln zu bewerten, sondern auch der Einfluss von Behandlungsparametern wie der Pulswiederholrate ist zu berücksichtigen. Bezüglich der Lithotripsie deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Kavitation vor der Fokuszone einerseits die Steinfragmentierung beeinträchtigt, während andererseits in der Literatur der Nutzen dieses Mechanismus für die Zertrümmerung von Nierensteinen nachgewiesen wurde. Auch in der Histotripsie wird die Kavitation gezielt für die Zerstörung von Gewebe eingesetzt. Der hier beschriebene Versuchsaufbau kann genutzt werden, um die Wirkungen und Nebenwirkungen der Kavitation sowie den Einfluss verschiedener Wellenformen auf die Kavitation und die Steinertrümmerung zu untersuchen.

4.3 Einfluss der Wellenform auf Kavitationseffekte und die Steinfragmentierung

In der Literatur werden bereits viele verschiedene Druckpulsformen verwendet, um mechanische Effekte hervorzurufen (Kapitel 2.3.3). So werden für die Lithotripsie sowohl Stoßwellen als auch Burst Waves verwendet. Auch das Beispiel der Histotripsie zeigt, dass Kavitation durch unterschiedliche Wellenformen erzeugt werden kann. Insbesondere im Bereich der Stoßwellen wird das für die einzelnen Studien verwendete Schallfeld jedoch häufig nicht ausreichend beschrieben. Oft werden lediglich einzelne Parameter wie das Pulsintensitätsintegral angegeben. Das führt dazu, dass der Zusammenhang zwischen der applizierten Druckpulsform und der im Gewebe erzielten Wirkung nicht hergestellt werden kann. Im Folgenden soll daher der Zusammenhang zwischen den Druckpulsparametern und den erzeugten mechanischen Effekten untersucht werden. Dazu werden Einzelpuls-Stoßwellen mit Burst Waves mit ähnlichen Druckpulsparametern verglichen.

4.3.1 Material und Methoden

Zwei kommerzielle piezoelektrische Wandler mit ähnlicher Geometrie, aber unterschiedlicher Druckpulsform wurden untersucht: Ein Stoßwellengerät (F10G4, Richard Wolf GmbH) wurde mit einem Burst Wave Gerät (ULForce, ITC Ltd., Südkorea) verglichen. Für alle Experimente wurde

die in Kapitel 4.1 beschriebene experimentelle Umgebung genutzt. Die Temperatur des entgasten Reinstwassers lag bei $19,4 \pm 0,5$ °C.

Die Druckkurven wurden im akustischen Fokus des jeweiligen Wandler gemessen. Es wurden alle verfügbaren Intensitätsstufen der beiden Geräte ausgewertet. Auf der Grundlage der Messergebnisse wurden für die folgenden Experimente vier verschiedene Einstellungen pro Gerät gewählt, sodass für zwei Einstellungen der positive und der negative Spitzendruck und für zwei Einstellungen das Pulsintensitätsintegral bei beiden Geräten vergleichbar waren.

Die anschließende Auswertung der Steinfragmentierung und der Kavitation wurde mit einer im Fokus positionierten Latexhalterung durchgeführt. Um die mechanischen Effekte der unterschiedlichen Wellenformen zu bewerten, wurde die *Fixed-Dose*-Steinfragmentierung verwendet. Dazu wurden $n = 5$ Steine pro Einstellung im akustischen Fokus der Wandler platziert und mit je 500 Schüssen bei einer Frequenz von 1 Hz behandelt.

Die sekundäre Kavitation wurde mit B-Mode-Ultraschall untersucht. Es wurden je 10 Schuss mit einer Frequenz von 1 Hz abgegeben und $n = 3$ Videos von 3 s Dauer (3,8 fps) aufgezeichnet, die unmittelbar vor dem Auslösen der letzten Stoßwelle begannen. In der Nachbearbeitung wurden Ort, Ausmaß und Lebensdauer der Kavitationswolken bestimmt.

4.3.2 Ergebnisse

Die positiven und negativen Maximaldrücke liegen bei beiden Geräten im gleichen Bereich (Abbildung 4.8 A, B). Die positiven Spitzendrücke der Burst Waves nehmen mit steigender Intensität schneller zu als die der Stoßwellen und erreichen bei mittlerer Intensität ein Plateau. In ihrer Wellenform unterschieden sie sich die Druckkurven deutlich. Die erste Unterdruckphase der Stoßwelle dauerte länger an als eine einzelne Unterdruckphase der Burst Wave. Während die Stoßwelle nach der ersten Druckspitze schnell ausschwingt, nimmt mit steigender Intensität auch die Anzahl der Schwingungen der untersuchten Burst Waves zu.

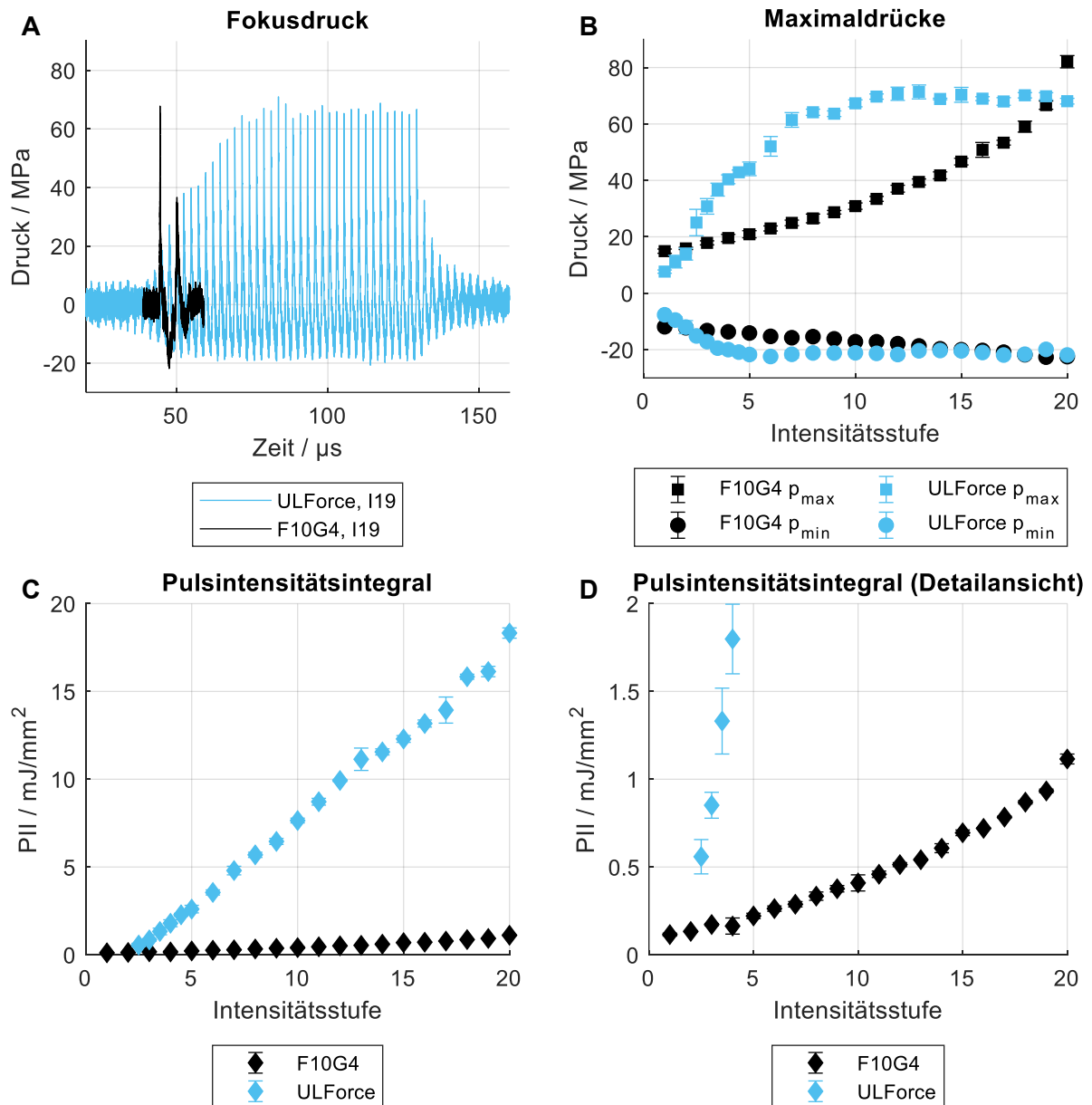


Abbildung 4.8: Ergebnisse der Schallfeldmessung: Druckkurve (A), Maximaldrücke (B) und Pulsintensitätsintegral (C, D) des Stoßwellen Gerätes (blau) und des Burst Wave Gerätes (schwarz).

Im Fokuspunkt erzeugte das Burst Wave Gerät aufgrund der deutlich höheren Anzahl von Schwingungen höhere Pulsintensitätsintegrale als das Stoßwellengerät (Abbildung 4.8 C, D). Bei Intensitätsstufe I19 hatten Stoßwellen und Burst Waves vergleichbare Spitzendrücke, das PII der Burst Wave war mit $16,133 \text{ mJ/mm}^2$ jedoch deutlich höher als das PII der Stoßwelle mit $0,933 \text{ mJ/mm}^2$. Ein vergleichbares PII wurde bei Intensitätsstufe I3 der Burst Waves ($0,852 \text{ mJ/mm}^2$) und Intensitätsstufe I18 der Stoßwellen ($0,869 \text{ mJ/mm}^2$) erreicht.

Die Unterschiede in der Wellenform beeinflussen auch die mechanischen Wirkungen in vitro. Bei der Stoßwellenbehandlung wurde die Steinfragmentierung mit zunehmender Intensität verstärkt (Abbildung 4.9). Mit den Burst Waves wurden die Steine bei keiner der untersuchten Einstellungen fragmentiert.

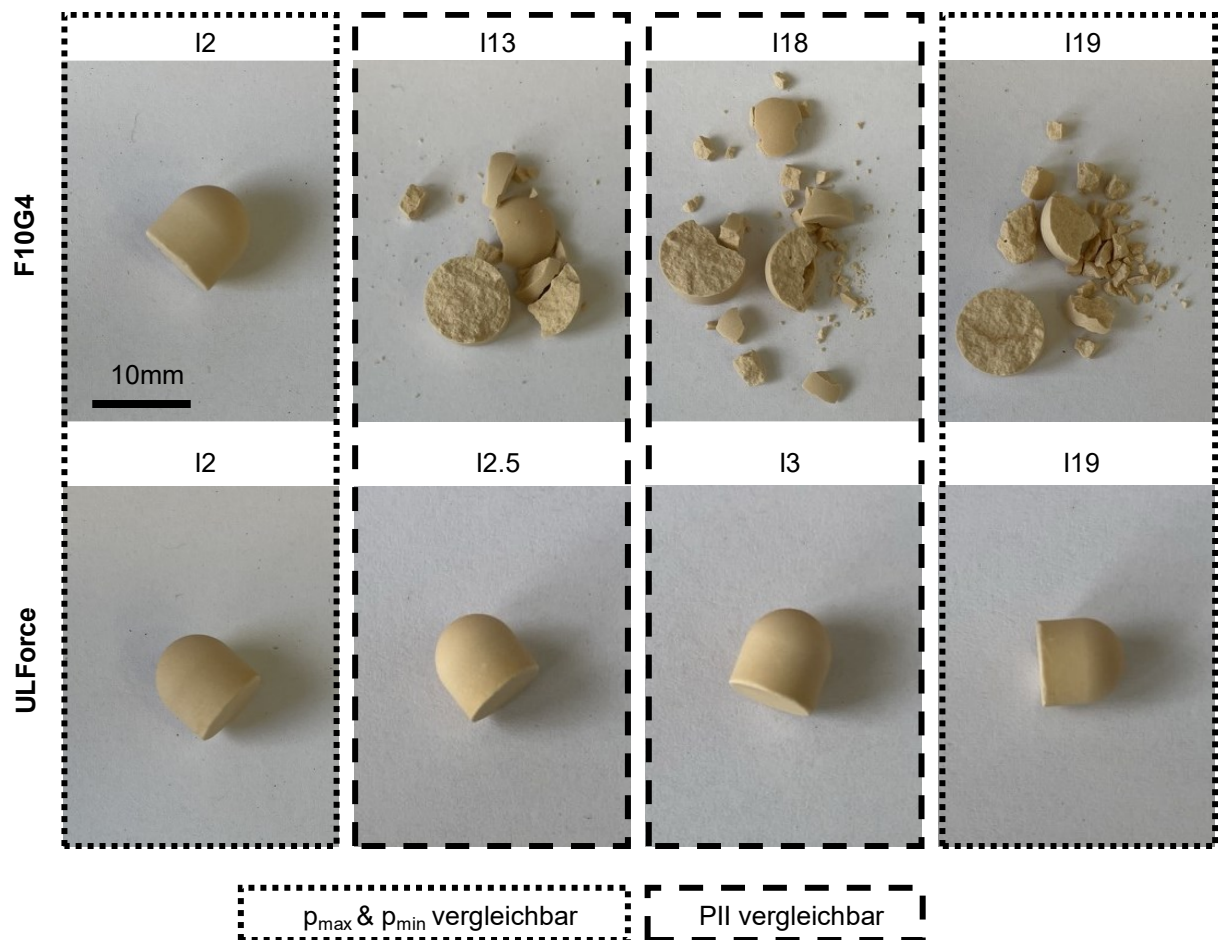


Abbildung 4.9: Ergebnisse der Steinfragmentierung bei unterschiedlichen Intensitätsstufen.

Die B-Mode-Messungen haben gezeigt, dass bei den Stoßwellen mit steigender Intensitätsstufe und somit auch mit steigendem Unterdruck die Kavitation zunimmt (Abbildung 4.10). Von den Stoßwellen erzeugte sekundäre Kavitation tritt dabei innerhalb und außerhalb der Steinalterung auf. Die Burst Waves erzeugten kaum Kavitation im Inneren der Steinalterung. Im Vergleich zu den Stoßwellen trat jedoch eine dichtere Kavitationswolke im präfokalen Bereich auf. Bei vergleichbaren Druckamplituden war auch die Größe der erzeugten Kavitationswolken ähnlich. Allerdings unterscheidet sich das Ausmaß der Kavitation bei vergleichbarem PII deutlich.

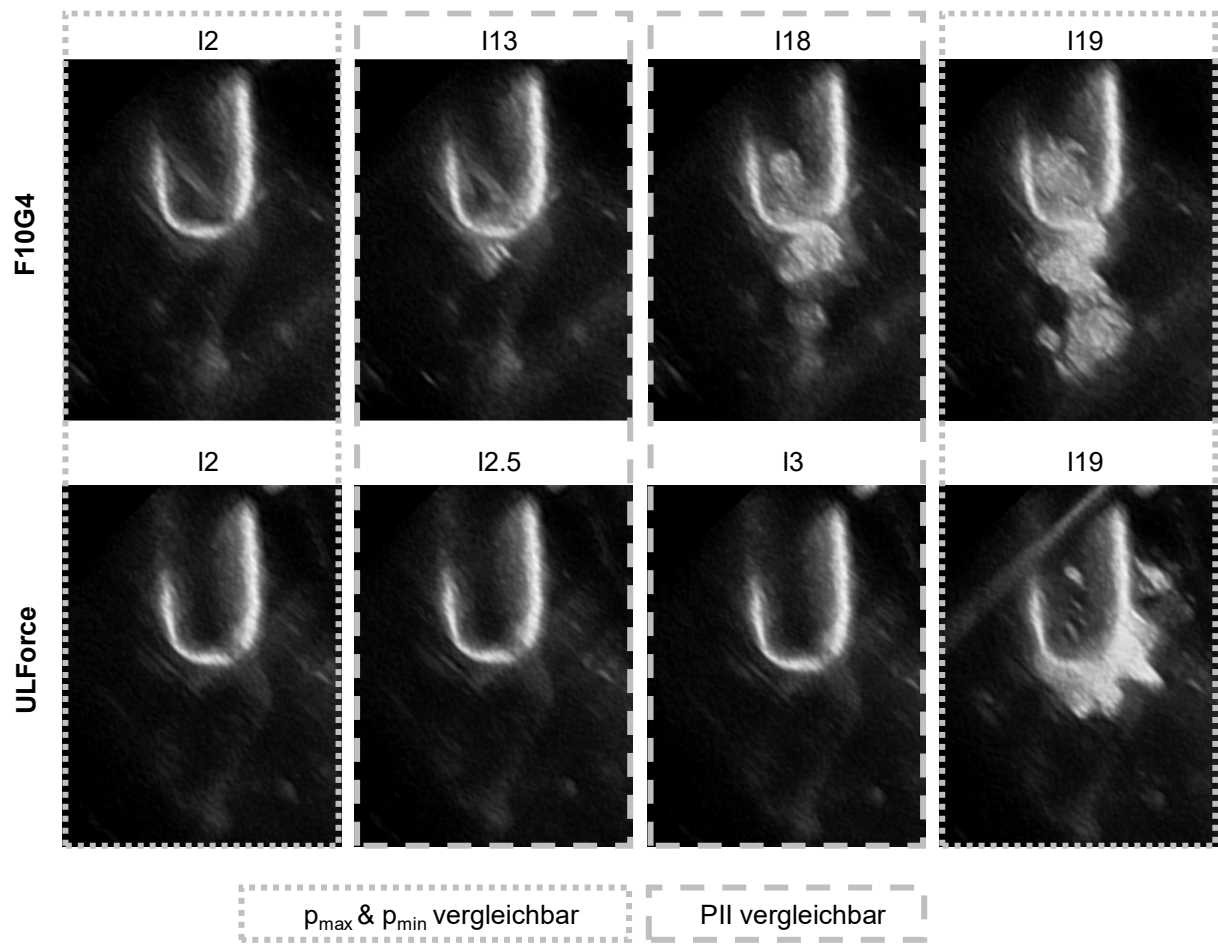


Abbildung 4.10: Ergebnisse der Kavitationsmessung bei unterschiedlichen Intensitätsstufen.

4.3.3 Diskussion und Fazit

Die in dieser Studie untersuchten Burst Waves weisen im Vergleich zu den Stoßwellen ein höheres PII auf. Dennoch war mit diesen Burst Waves keine Steinfragmentierung möglich. Dies könnte auf Kavitationswolken zurückzuführen sein, die die nachfolgenden Stöße dämpfen. Auch die Geometrie des Steins und der Versuchsaufbau können die mechanischen Effekte beeinflussen (Anhang II).

Die Ergebnisse der Kavitationsmessung und der Steinfragmentierung zeigen, dass ein Parameter nicht einzeln betrachtet werden kann, um Rückschlüsse auf die erzeugte Wirkung zu ziehen. Vielmehr beeinflusst das Zusammenspiel aller Parameter die Effekte. Daher sollte in Zukunft auch die Einstellbarkeit der zeitlichen Druckpulsparameter untersucht werden. Es wurde bereits gezeigt, dass Steinfragmentierung auch mit Burst Waves möglich ist [Maxwell et al. 2015; Harper et al. 2022]. Die für die Burst Wave Lithotripsie verwendeten Druckkurven haben im Vergleich zu der mit dem ULForce erzeugten Burst Waves geringere Spitzendrücke bei einer

ähnlichen Pulsdauer (Tabelle 2.1). Zudem werden sie mit einer höheren Pulswiederholrate appliziert. Zusätzlich ist zu beachten, dass in diesem Kapitel zwar die zeitliche Druckpulsform analysiert wurde, die räumlichen Schallfeldparameter jedoch nicht berücksichtigt wurden. Diese können ebenfalls einen Einfluss auf die mechanischen Effekte haben. Die Ergebnisse zeigen, dass insbesondere bei Studien der Wirkmechanismen immer ein möglichst umfassendes Parameterset angegeben werden sollte, um eine Einordnung der Ergebnisse und eine Weiterentwicklung der Technologie zu ermöglichen.

In dieser Studie wurden die mechanischen Effekte in Wasser untersucht. Schallfeldmessungen in Wasserbädern können zu einer ersten Einschätzung der Druckpuls- und Schallfeldform dienen und bieten eine hohe Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit. Sie sollten aber bei der Übertragung auf die klinische Situation mit Vorsicht behandelt und durch Messungen ergänzt werden, die der Anwendung in vivo näher sind. Für eine bessere Bewertung der Übertragbarkeit auf die Anwendung am Menschen können daher die Schallfeldmessungen und die Evaluation der Wirkmechanismen hinter Gewebe durchgeführt werden.

4.4 Einfluss von Gewebe auf das Schallfeld während der transkraniellen Stoßwellentherapie

In den letzten Jahren wurde erstmals der Einsatz transkranieller Stoßwellen bei neurologischen Indikationen untersucht (vgl. Kapitel 2.1). Dabei stellt dieser Anwendungsbereich aus zwei Gründen eine besondere Herausforderung dar: Zum einen wird das Schallfeld durch die Schädelknochen stärker beeinflusst als durch Weichgewebe, zum anderen ist der behandelte Bereich besonders sensibel. Da die ESWT Nebenwirkungen hat und Zellschäden verursachen kann, ist es wichtig zu wissen, wieviel Schallenergie den Schädelknochen durchdringt und wie hoch der Anteil ist, der tatsächlich das Gehirn erreicht. Dies lässt sich nicht ohne weiteres aus den in Wasser bestimmten Parametern abschätzen, da das Gehirn vom Schädelknochen mit seiner hohen akustischen Impedanz und seiner inhomogenen Struktur umgeben ist [Fry & Barger 1978]. Zudem variieren bei Patienten sowohl die Schädeldicke als auch die anisotrope Struktur des Knochenmaterials. Lohse-Busch et al. nahmen an, dass die Energiemenge, die das Gehirn erreicht, etwa 10 % der ursprünglichen Energie beträgt [Lohse-Busch et al. 2014]. Beisteiner et al. fanden eine Abschwächung von 80 % bis 90 % der Spitzenintensität durch den menschlichen Schädelknochen [Beisteiner et al. 2020]. Die akustischen Eigenschaften des Gewebes beeinflussen die Ausbreitung von Druckwellen wie Stoßwellen und Ultraschall und damit die Höhe der Energie. Wegen der Frequenzabhängigkeit der Gewebedämpfung werden

die hohen Frequenzen einer Stoßwelle, die vor allem in der Stoßfront auftreten, innerhalb eines geringen Abstands absorbiert. So ändert sich nicht nur die Amplitude, sondern auch die Form der Druckwelle in Abhängigkeit von der Eindringtiefe und dem Ziel. Aufgrund der unterschiedlichen Dicken und der komplexen Form des Schädels sowie der unterschiedlichen Schallgeschwindigkeiten verschiedener Gewebearten stellt die Veränderung der Fokussierungseigenschaften eine weitere Herausforderung dar. Dieses Problem ist im Bereich des fokussierten Ultraschalls bekannt und kann durch Phased-Array-Wandler [Adams et al. 2021; Chupova et al. 2022; Clement et al. 2000; Marquet et al. 2009] oder akustische Linsen [Maimbourg et al. 2018] zur Anpassung der Phasendifferenz kompensiert werden.

Huang et al. untersuchten die Wirkung von extrakorporalen Stoßwellen auf das Gehirn von Ratten und fanden Gewebeschäden selbst bei der niedrigsten Intensitätsstufe und der Behandlung mit einem einzelnen Puls [Huang et al. 2019]. Die Autoren injizierten jedoch vor der ESWT-Anwendung zusätzliche Mikrobläschen, was zu einem verstärkten Kavitationseffekt führte. Divani et al. verwendeten eine geringe Anzahl von Stoßwellen (5 bis 15 Pulse), um bei Ratten eine traumatische Hirnschädigung hervorzurufen [Divani et al. 2018]. Die transkranielle Histotripsie nutzt die Kavitationswirkung zur gezielten Zerstörung des Gehirngewebes [Kim et al. 2014b; Lu et al. 2021].

Neben dem zerstörerischen Charakter kann transkranieller Ultraschall auch zu vorübergehenden und reversiblen Wirkungen wie der Neuromodulation oder der Öffnung der Blut-Hirn-Schranke führen [Darrow 2019; Meng et al. 2021; Xie et al. 2018]. Kubanek et al. beobachteten mechanisch induzierte Effekte von fokussiertem Ultraschall mit niedrigen Druckamplituden auf das Nervensystem des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* [Kubanek et al. 2018]. Die FUS-induzierte Hirnstimulation wurde an Ratten durchgeführt, und es wurden physische Reaktionen bei geringen Druckamplituden von 0,7 MPa beobachtet [Lee et al. 2018; Younan et al. 2013]. Die Sicherheit der FUS-Neuromodulation wurde bereits untersucht [Gaur et al. 2020; Legon et al. 2020; Stern et al. 2021]. Form und Amplitude der in diesen Studien verwendeten Druckkurven unterscheiden sich jedoch erheblich von den Druckkurven, die bei der ESWT verwendet werden. Blackmore et al. geben einen Überblick über die Wellenformen, die im Bereich der Neuromodulation und zur Öffnung der Blut-Hirn-Schranke verwendet werden [Blackmore et al. 2019]. Je nach verwendetem FUS-Signal wurden bereits bei Amplituden ab 0,7 MPa Schäden festgestellt [Blackmore et al. 2019]. Kung et al. zeigten in einem Rattenmodell, dass eine ESWT-induzierte Öffnung der Blut-Hirn-Schranke ohne Kontrastmittel möglich ist [Kung et al. 2018].

Daher besteht möglicherweise nur ein geringer Unterschied zwischen einem therapeutischen, stimulierenden Ergebnis und der potenziell destruktiven Wirkung von FUS- und ESWT-Anwendungen. Aus diesem Grund ist es von entscheidender Bedeutung, genau zu wissen, wie die applizierte Wellenform aussieht. Das Hauptziel der folgenden Untersuchungen besteht darin, die Auswirkungen verschiedener menschlicher Schädel- und Hirngewebe auf die Form der applizierte Druckkurven sowie die übertragene Schallenergie in Form des PII und die Fokussierungseigenschaften zu ermitteln. Dies soll dazu dienen, mögliche Wirkungen und Nebenwirkungen besser abschätzen zu können und die Übertragbarkeit der in Wasser gemessenen Schallfelder auf die Situation in vivo zu bewerten. Das Schallfeld wird für die transkranielle Stoßwellenanwendung bei verschiedenen Intensitätsstufen und Eindringtiefen in einer ex vivo Studie analysiert.

4.4.1 Material und Methoden

Verwendete Präparate

Es wurden $n = 5$ menschliche Schädeldecken (s1 bis s5) und $n = 2$ menschliche Gehirne (b1 und b2) post mortem untersucht. Die Gehirne waren von anderen Spendern als die Schädeldecken. Alle Proben waren in Formalin fixiert und stammten von Körperspenden, die offiziell an den Lehrstuhl für Anatomie der Ludwig-Maximilians-Universität München gespendet wurden. Vor den Messungen wurden sie sieben Tage lang in Leitungswasser gelegt, um überschüssiges Formalin auszuwaschen. Für den Transport von München nach Aachen wurden die Proben von einem Flüssigkeitsfilm umgeben und in Plastikbeuteln versiegelt. Am Tag vor den Experimenten wurden die Präparate aus den Beuteln genommen und erneut in Leitungswasser gelegt. Unmittelbar vor den Messungen wurden die Proben in einem Reinstwasserbad im Vakuum für eine Stunde entgast, um im Gewebe eingeschlossene Luftblasen zu entfernen. Während an keiner der Schädelkalotten *Dura Mater* zurückblieb, waren an zwei Schädeln (s1 und s5) noch Teile der der Kopfhaut vorhanden. Die Dicke der Schädelwand (4,5 mm bis 14,0 mm) und die Höhe der Gehirne ($h_{b1} = 85$ mm, $h_{b2} = 105$ mm) wurden mit einem Messschieber an der Längsachse bestimmt, die entlang der Ausbreitungsachse des Stoßwellenwandlers ausgerichtet war.

Messaufbau und Referenzmessung in Wasser

Zur Stoßwellenerzeugung wurde der piezoelektrischer Stoßwellenwandler F10G10 verwendet, da dieser therapeutische Wandler mit 100 mm eine hohe Eindringtiefe hat. Untersucht wurden drei verschiedene Intensitätsstufen (I10, I15 und I20) mit Ladespannungen von 4600 V, 5800 V

und 7000 V. Der Wandler befand sich bei allen untersuchten Einstellungen am Boden eines mit entgastem Reinstwasser gefüllten Tanks bei $20 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$, wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben. Um die Schädelkalotten über dem Stoßwellenwandler zu positionieren, wurde ein höhenverstellbarer Halter im Wasserbad installiert (Abbildung 4.11). Die elliptische Öffnung in der Mitte des Halters (Breite = 140 mm, Länge = 170 mm) war größer als der Durchmesser des Schallwandlers, um eine Störung des Schallfeldes zu vermeiden. Referenzmessungen des Schallfeldes wurden in Reinstwasser ohne Gewebe durchgeführt. Bei diesen Messungen befand sich die Halterung des Schädels bereits im Wassertank, sodass ausgeschlossen werden konnte, dass sie einen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

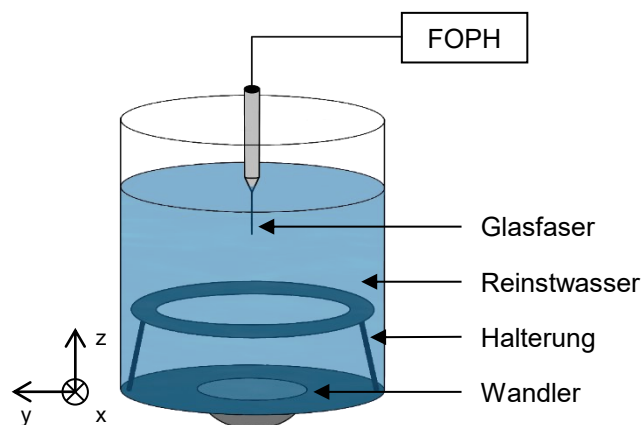


Abbildung 4.11: Prüfstand für die Schallfeldmessungen in Wasser.

Die Druckmessungen wurden wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben durchgeführt. Der akustische Fokuspunkt wurde in Wasser ermittelt und der Ursprung des Koordinatensystems in diesen Punkt gelegt. Bei allen untersuchten Einstellungen mit und ohne Gewebe wurden Fokusdruckkurven und Messlinien in x-, y- und z-Richtung aufgenommen. Die Breite der Messlinien betrug $\pm 10 \text{ mm}$ in x- und y-Richtung (radial) und $\pm 20 \text{ mm}$ in z-Richtung (axial). Bei den Messungen hinter den Schädeln und Gehirnen wurden einige der Messlinien je nach Eindringtiefe räumlich durch das Gewebe begrenzt. Außerdem musste ein Mindestabstand zwischen Faser und Gewebe eingehalten werden, da direkte Reflexionen die Messungen stören könnten. Als räumliche Auflösung der radialen Messlinien wurde 1 mm gewählt. Da die Stoßfront in der Nähe des Fokuspunkts steiler wird, wurde die Auflösung innerhalb eines Abstands von 1 mm zum Fokuspunkt auf 0,2 mm verfeinert. Für die axialen Messlinien wurde eine gröbere Auflösung gewählt (2 mm), da die Fokuszone des Schallfeldes in z-Richtung länglicher ist.

Für jeden Messpunkt wurde der Mittelwert von drei Kurven berechnet, um das Messrauschen zu verringern. Der maximale und minimale Spitzendruck ($p_{\max}$, $p_{\min}$) jeder Kurve wurde bestimmt. Außerdem wurden die Anstiegszeit und das PII (Formel 2.1) der Fokusdruckkurven berechnet.

Die von dem verwendeten Wandler erzeugten Druckkurven weisen zwei charakteristische Druckspitzen auf. Abhängig von der Messposition im Schallfeld und vom Ausbreitungsmedium kann eine der beiden Druckamplituden die höhere sein. Daher wurden für alle Messungen die Amplituden beider Druckspitzen bestimmt. Anschließend wurden die Kurven mit einem adaptiven Filter [Dietz-Laursonn 2021] tiefpassgefiltert, um klarere Abbildungen zu erstellen. Dieser Filter wurde nur zur Visualisierung, jedoch nicht zur weiteren Auswertung der Kurven verwendet.

Messungen hinter den Schädelkalotten

Jede Schädelkalotte wurde so in dem Prüfstand positioniert, dass ihre Oberseite dem Wandler zugewandt war. Die Sagittalachse des Schädels war entlang der y-Achse des Versuchsaufbaus ausgerichtet und die positive y-Richtung zeigte nach ventral (Abbildung 4.12, A). Der Einfluss der Schädelkalotten auf das Schallfeld wurde bei vier verschiedenen Eindringtiefen gemessen (Abbildung 4.12, B). Für jeden Schädel wurde die Eindringtiefe auf 20 mm, 40 mm, 60 mm bzw. 80 mm eingestellt, indem der Abstand zwischen dem Schädelhalter und dem Wandler verändert wurde.

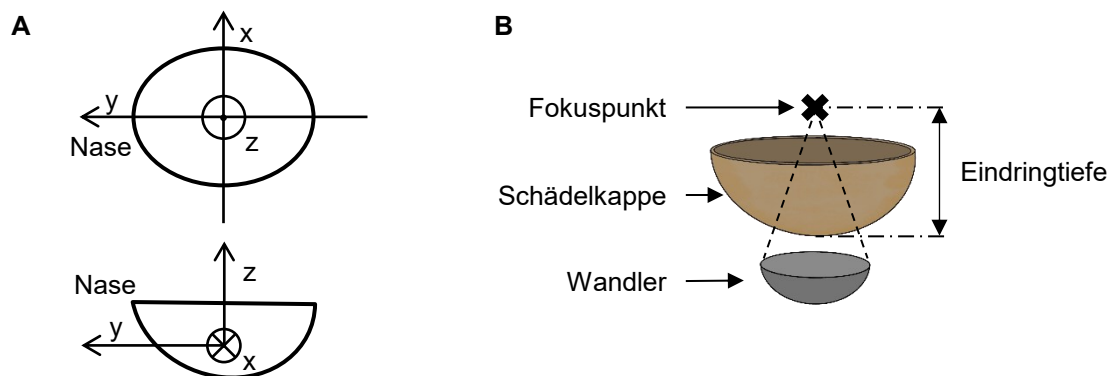


Abbildung 4.12: Orientierung der Schädelkalotten im Prüfstand (A) und Definition der Eindringtiefe für die Messungen hinter den Schädelkalotten (B).

Messungen hinter den Schädelkalotten und Hirngewebe

Um den zusätzlichen Einfluss von Hirngewebe auf die Schallausbreitung zu bewerten, wurden Schallfeldmessungen hinter zwei verschiedenen Gehirnen (b1, b2) durchgeführt, die in zwei verschiedenen Schädelkalotten (s3, s4) positioniert waren (Abbildung 4.13, A). Jedes Gehirn wurde in jeder Schädeldecke platziert, um den kombinierten Einfluss von Knochen- und Hirngewebe zu bewerten, was zu vier verschiedenen Anordnungen führte (s3-b1, s3-b2, s4-b1, s4-b2). Da die Höhe eines ganzen Gehirns in Kombination mit einer Schädeldecke größer war als die maximale Eindringtiefe des Wandlers, wurden die ersten Messlinien hinter dem Gehirn,

also in der Nähe der Hirnbasis, mit einem Versatz hinter dem Fokuspunkt aufgezeichnet (Abbildung 4.13, B). Der Fokuspunkt wurde innerhalb des Gehirns in einer Eindringtiefe von 90 mm positioniert. Der Versatz zwischen Messpunkt und Fokuspunkt betrug 20 mm für Gehirn b1 in Kombination mit Schädeldecke s3 und s4, 35 mm für Gehirn b2 mit Schädeldecke s3 und 37 mm für Gehirn b2 mit Schädeldecke s4.

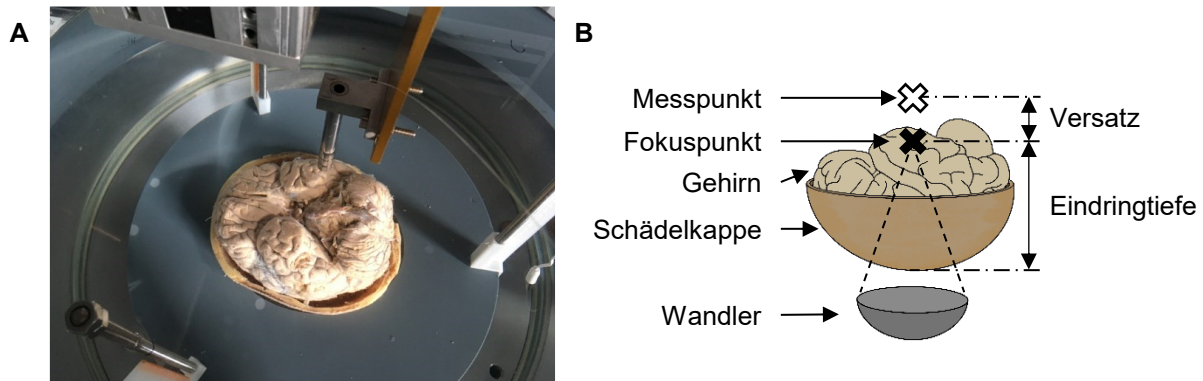


Abbildung 4.13: Versuchsaufbau (A) und Definition der Eindringtiefe und Position des Messpunktes (B) für die Messungen hinter dem ganzen Gehirn.

Zur weiteren Untersuchung der Schallenergie im Gehirn wurde ein horizontaler Schnitt durch den dritten Ventrikel jedes Gehirns gemacht und nur der dorsale Teil in Übereinstimmung mit der natürlichen anatomischen Orientierung in die Schädeldecke gelegt (Abbildung 4.14, A). Gehirn b1 hatte einen dorsal-ventralen Gesamtdurchmesser von 85 mm, während sein dorsaler Teil 43 mm maß. Im Vergleich dazu war Gehirn b2 größer und hatte einen dorsal-ventralen Gesamtdurchmesser von 105 mm, wobei sein dorsaler Teil 56 mm maß. Mit dieser Anordnung wurden zwei verschiedene Eindringtiefen untersucht. Das Schallfeld wurde bei einer Eindringtiefe von 90 mm sowie bei einer Position nahe am Gewebe untersucht (Abbildung 4.14, B).

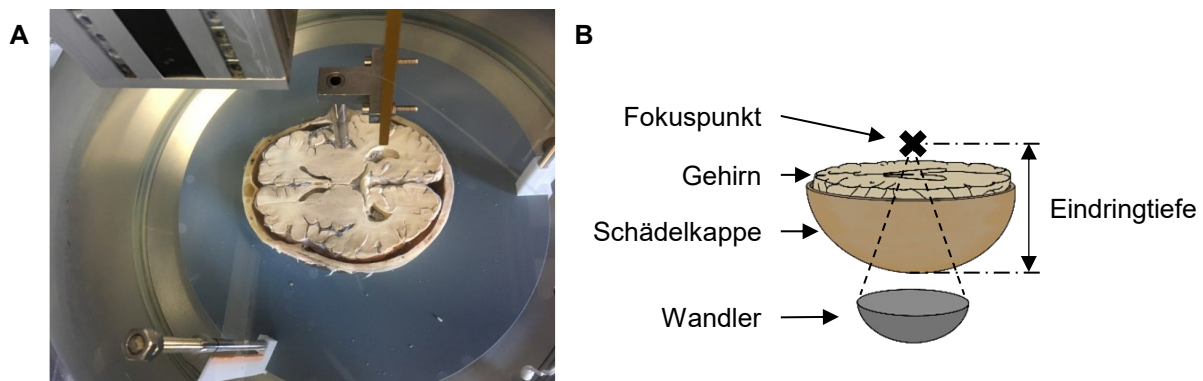


Abbildung 4.14: Versuchsaufbau (A) und Definition der Eindringtiefe und Position des Messpunktes (B) für die Messungen hinter dem dorsalen Teil des Gehirns.

Folglich wurden Messungen bei 60 mm Eindringtiefe für Gehirn b1 und bei 75 mm bzw. 80 mm Eindringtiefe für Gehirn b2 in Kombination mit den Schädelkalotten s3 bzw. s4 durchgeführt. Zum Vergleich wurden die Druckkurven auch hinter Schädel s3 und s4 ohne Hirngewebe bei 90 mm Eindringtiefe gemessen. Jede Messung einer Schädel-Gehirn-Kombination wurde in frischem Reinstwasser durchgeführt.

4.4.2 Ergebnisse

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Druckpulsparemeter ermittelt bei unterschiedlichen Intensitätsstufen (I10, I15, I20) und bei unterschiedlichen Eindringtiefen mit und ohne Gewebe werden in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Die zugehörigen Daten aus den einzelnen Messungen werden in Anhang 0 angegeben. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Schallfeldmessung mit und ohne Gewebe vorgestellt.

Tabelle 4.1: Druckpulsparemeter mit und ohne Gewebe bei unterschiedlichen Eindringtiefen (ED): Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD).

Gewebe	ED / mm	p _{max} / MPa			p _{min} / MPa			PII / mJ/mm²		
		I10	I15	I20	I10	I15	I20	I10	I15	I20
Wasser										
-	-	18.97	32.81	41.28	-7.84	-8.96	-10.32	0.170	0.295	0.451
Schädel										
M		4.40	5.65	7.01	-4.17	-4.89	-5.63	0.034	0.053	0.074
SD		±0.82	±1.21	±1.81	±0.66	±0.85	±1.03	±0.013	±0.023	±0.035
Schädel & Gehirn (Messung hinter dem ganzen Gehirn mit Versatz)										
s3-b1	90+20	2.48	2.62	3.20	-2.61	-3.22	-3.10	0.011	0.012	0.013
s3-b2	90+35	2.51	2.11	2.89	-2.24	-2.38	-2.67	0.010	0.011	0.018
s4-b1	90+20	2.61	2.69	2.85	-2.57	-3.02	-3.62	0.010	0.015	0.019
s4-b2	90+35	1.78	1.99	2.46	-1.26	-1.79	-2.03	0.007	0.007	0.010
Schädel & Gehirn (S&G)										
Schädel (M)	90	4.21	5.67	7.03	-4.34	-5.18	-5.99	0.042	0.066	0.095
Schädel (SD)	90	±0.33	±0.38	±0.68	±0.16	±0.03	±0.39	±0.003	±0.006	±0.007
S&G (M)	90	3.05	4.12	4.88	-2.91	-3.71	-4.32	0.019	0.026	0.035
S&G (SD)	90	±0.63	±0.87	±0.85	±0.68	±0.82	±0.72	±0.009	±0.010	±0.012

Messungen in Wasser

Bei den Messungen in Wasser war bei allen Intensitäten die erste Druckspitze höher als die zweite Druckspitze (Abbildung 4.15). Während der Maximaldruck von 18,97 MPa bei Intensität I10 auf 32,81 MPa bei I15 und 41,28 MPa bei I20 anstieg, erreichte der mittlere negative Spitzendruck -7,84 MPa bei I10, -8,96 MPa bei I15 und -10,32 MPa bei I20. Die mittlere Anstiegszeit des ersten Peaks sank von 173 ns bei I10 auf 88 ns bei I15 und auf 35 ns bei I20. Das PII stieg mit zunehmender Intensität an.

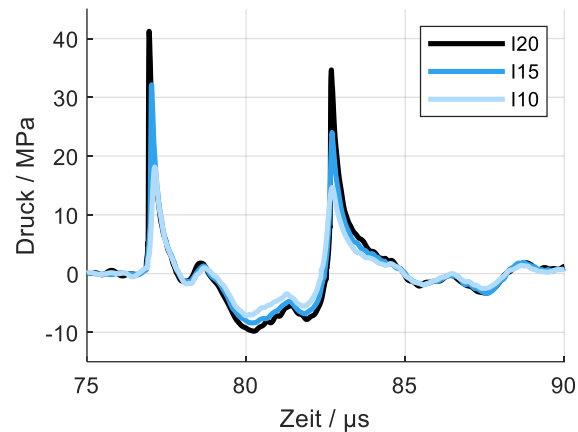


Abbildung 4.15: Fokusdruckkurven gemessen in Wasser bei Intensität I10, I15 und I20.

Die Maximaldruckverteilungen in radialer (x, y) und axialer (z) Richtung zeigen, dass der höchste Druck im Fokuspunkt aufgenommen wurde (Abbildung 4.16). Der niedrigste Unterdruck befand sich auf der z-Achse des Wandlers, 20 mm vor dem Fokuspunkt. Die Fokuszone war rotationssymmetrisch um die z-Achse verteilt und in axialer Richtung breiter als in radialer Richtung.

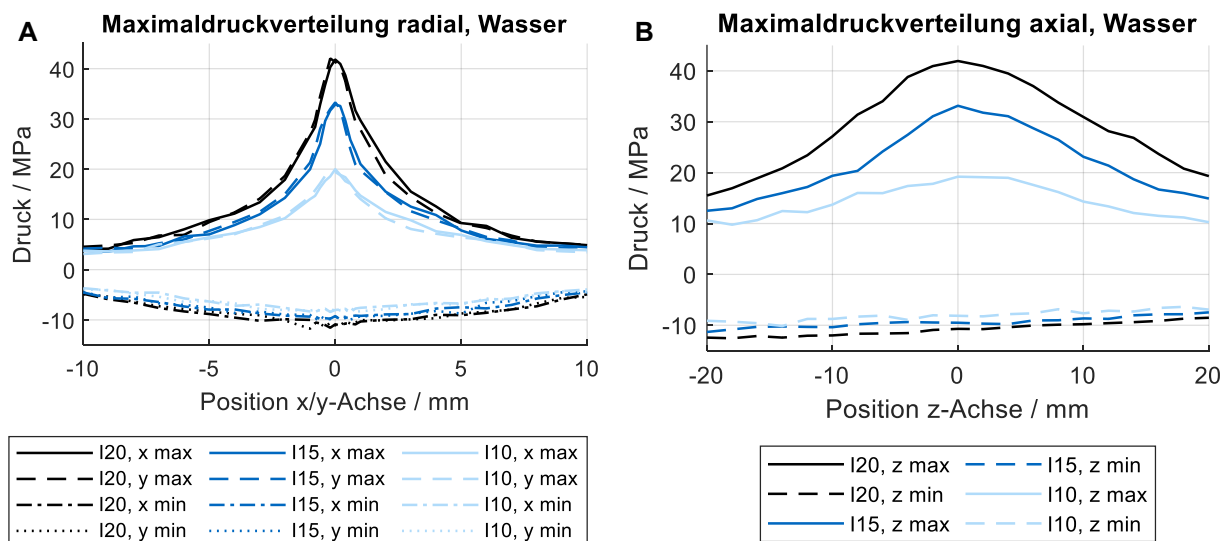


Abbildung 4.16: Maximal- und Minimaldruckverteilungen in Wasser bei verschiedenen Intensitätsstufen (I10, I15, I20) in radialer (A) und axialer Richtung (B).

Messungen hinter den Schädelkalotten

Die Druckamplituden hinter den Schädelkalotten variierten je nach Schädelstärke (Abbildung 4.17, A). Sie wurden auch durch die Kopfhaut beeinflusst, die bei zwei der Schädel (s1, s5) noch vorhanden war. Die allgemeine Form der Kurven blieb hinter den Schädelkalotten erhalten: Sie war durch zwei Druckspitzen gekennzeichnet, aber der Druckanstieg war weniger steil als in Wasser. Bei der Untersuchung verschiedener Eindringtiefen war die Abweichung der Kurven untereinander gering (Abbildung 4.17, B). Die Kurven stimmten in der ersten Spitze überein, während sie in der zweiten Spitze voneinander abwichen.

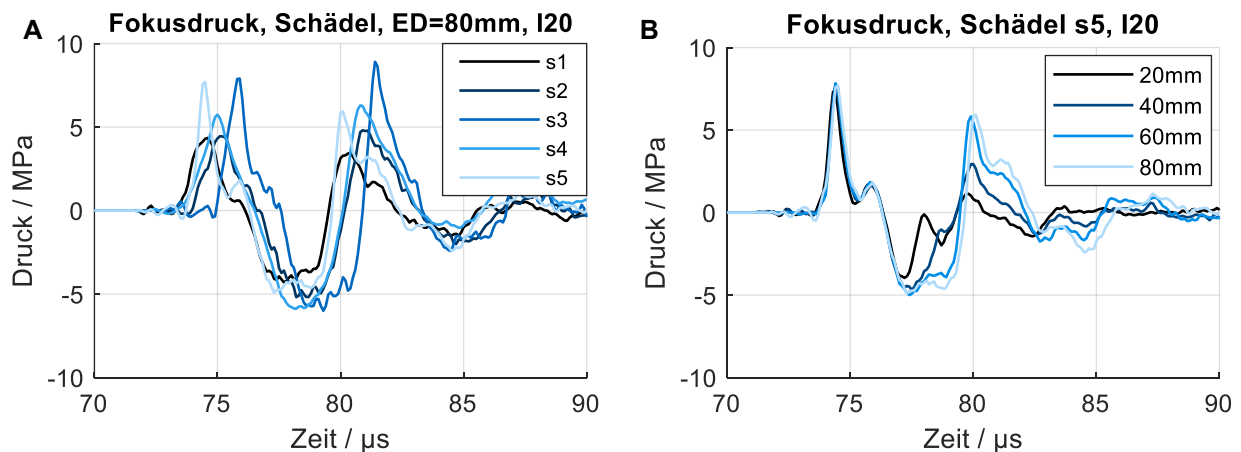


Abbildung 4.17: Druckkurven gemessen im Fokuspunkt bei Intensitätsstufe I20: hinter verschiedenen Schädelkalotten bei 80 mm Eindringtiefe (ED) (A) und hinter Schädelkalotte s5 bei verschiedenen Eindringtiefen (B).

Der mittlere maximale Druck, der im Fokuspunkt hinter den Schädeln gemessen wurde, betrug 4,40 MPa bei der Intensitätsstufe I10, 5,65 MPa bei I15 und 7,01 MPa bei I20. Somit wurde der Maximaldruck durch die Schädel um 77 % bei I10, 83 % bei I15 und 83 % bei I20 im Vergleich zu den Messungen in Wasser gedämpft. Dies entspricht einer Dämpfung von 12,8 dB (I10), 15,5 dB (I15) bzw. 15,7 dB (I20). Die geringste Dämpfung wurde hinter Schädel s3 beobachtet. Hier wurde bei Intensitätsstufe I20 und 60 mm Eindringtiefe ein positiver Spitzendruck Druck von 10,74 MPa erreicht. Schädel s1 (inklusive Kopfhaut) dämpfte die Druckkurven am stärksten mit einer mittleren Dämpfung von 18,11 dB (I20). Bezogen auf die Dicke der Schädelkalotten betrug die mittlere Dämpfung 20,85 dB/cm bei I10, 25,12 dB/cm bei I15 und 25,38 dB/cm bei I20. Die mittlere Anstiegszeit des ersten Peaks lag bei 650 ns, 699 ns bzw. 683 ns bei I10, I15 bzw. I20.

Im Vergleich zu den Messungen in Wasser wurde der mittlere negative Spitzendruck im Fokuspunkt durch die Schädel im Durchschnitt um 46 % auf -4,17 MPa bei I10, -4,89 MPa bei

I15 und -5,63 MPa bei I20 reduziert. Der niedrigste Unterdruck von -7,34 MPa wurde hinter dem Schädel s3 bei 40 mm Eindringtiefe und Intensitätsstufe 20 gemessen.

Hinter den Schädeln wurden mittlere Pulsintensitätsintegrale von 0,034 mJ/mm² (I10), 0,053 mJ/mm² (I15) und 0,074 mJ/mm² (I20) erreicht. Im Vergleich zu den Messungen in Wasser ergab sich somit ein Verlust zwischen 81 % und 84 %. Das höchste mittlere Pulsintensitätsintegral wurde hinter Schädel s3 gemessen, das niedrigste hinter Schädel s1. Bei der Intensitätsstufe I20 lag der höchste Wert bei 0,138 mJ/mm² (Schädel s3, 60 mm Eindringtiefe), der niedrigste bei 0,021 mJ/mm² (Schädel s1, 20 mm Eindringtiefe).

Die Maximaldruckverteilungen zeigten nur eine leichte Defokussierung der Schallfelder hinter allen Schädeln (Abbildung 4.18). Die Lage der höchsten Druckamplitude wurde jedoch durch den Schädel beeinflusst. Während die Schädel s3 und s5 den Punkt mit der höchsten maximalen Druckamplitude bei der Intensitätsstufe I20 um bis zu 1 mm in radialer Richtung verschoben, hatten die anderen Schädel einen größeren Einfluss. Bei I20 wurde die größte radiale Verschiebung (-4 mm in x-Richtung) hinter Schädel s2 bei 40 mm Eindringtiefe beobachtet.

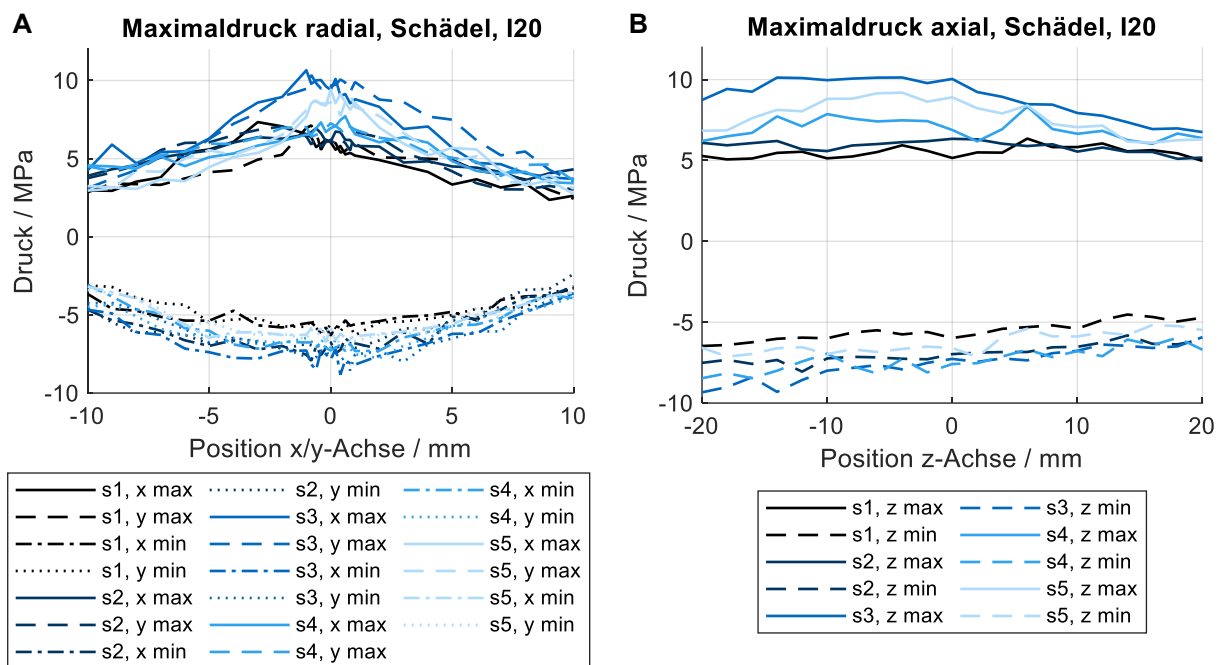


Abbildung 4.18: Maximal- und Minimaldruckverteilung hinter den Schädelkalotten bei 80 mm Eindringtiefe und Intensität I20: in radialer (A) und axialer Richtung (B).

Im Vergleich zu den Messungen im Wasser verschob sich der Fokuspunkt hinter den Schädeln s1 und s4 um bis zu -3 mm in x-Richtung und weniger als 1 mm in y-Richtung. Hinter den Schädeln mit höheren Maximaldrücken (s5 und s3) war bei allen Eindringtiefen eine Verschiebung der Fokusposition in axialer Richtung festzustellen, während bei den Schädeln

s1, s2 und s4 kein eindeutiger Peak in der axialen Spitzendruckverteilung erkennbar war. Im Vergleich zu den Messungen in Wasser verschob sich bei den Schädeln s5 und s3 die Fokusposition bei der Intensitätsstufe I20 um bis zu 8 mm in Richtung des Wandlers (in negativer z-Richtung). Die Größe der Fokuszonen variierte für alle Schädel und Intensitätsstufen. Hinter allen Schädeln nahm die räumliche Ausdehnung der 5MPa-Zone mit zunehmender Intensität zu. Bei der Intensitätsstufe I10 lag der maximale Druck hinter den Schädeln s1, s2 und s4 unter 5 MPa. Daher konnte hinter diesen Schädeln bei der niedrigsten Intensitätsstufe keine 5MPa-Zone bestimmt werden.

Messungen hinter den Schädelkalotten und Hirngewebe

Die Messungen hinter dem gesamten Gehirn, das in einer Schädelkalotte positioniert war, zeigten, dass auch mit einem Versatz zwischen 20 mm und 37 mm zum Fokuspunkt noch Druckkurven aufgezeichnet werden konnten (Abbildung 4.19). Es wurden mittlere Maximaldrücke zwischen 1,78 MPa (s4, b2, I10) und 3,20 MPa (s3, b1, I20) und mittlere Minimaldrücke zwischen -1,26 MPa (s4, b2, I10) und -3,62 MPa (s4, b1, I20) erreicht. Die Druckkurven waren zeitlich verschoben, da sie in unterschiedlichen Abständen zur Fokusposition gemessen wurden.

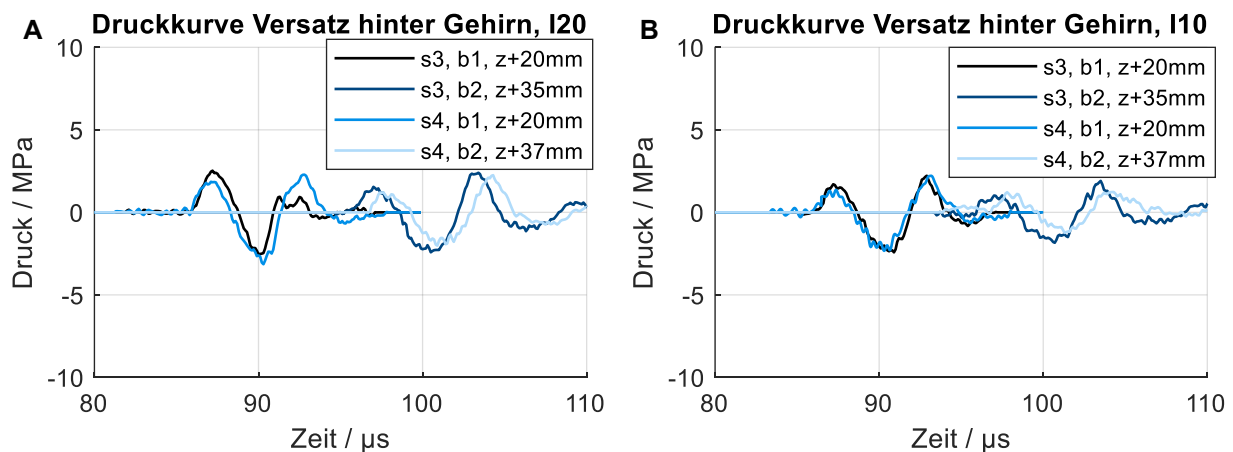


Abbildung 4.19: Druckkurven gemessen mit einem Versatz hinter den Schädelkalotten kombiniert mit dem gesamten Gehirn: bei Intensitätsstufe I20 (A) und I10 (B).

Das mittlere Pulsintensitätsintegral, das hinter dem Gehirn mit einem Versatz zum Fokuspunkt ermittelt wurde, variierte zwischen 0,007 mJ/mm² (s4, b2) und 0,011 mJ/mm² (s3, b1) bei Intensitätsstufe I10, zwischen 0,007 mJ/mm² (s4, b2) und 0,015 mJ/mm² (s3, b1) bei I15 und zwischen 0,010 mJ/mm² (s4, b2) und 0,019 mJ/mm² (s4, b1) bei I20.

Die Messungen des Fokusdrucks direkt hinter dem dorsalen Teil des Gehirns (Eindringtiefe von 60 mm für Gehirn b1 und 75 mm bzw. 80 mm für Gehirn b2) zeigten teilweise Interferenzen, die von Reflektionen des Hydrophon-Lasers durch das Gewebe verursacht wurden. Daher wurden die Ergebnisse dieser Messungen nicht berücksichtigt. Anschließend wurden die Ergebnisse bei 90 mm Eindringtiefe und somit größerem Abstand zu dem Gewebe genauer analysiert.

Die zweite Spitze der Druckkurven, die im Fokuspunkt hinter dem dorsalen Teil des Gehirns im Schädel bei 90 mm Eindringtiefe gemessen wurde, war hinter allen Schädel-Gehirn-Kombinationen bei allen Intensitätsstufen höher oder gleich der ersten Druckspitze (Abbildung 4.20). Der mittlere maximale Spitzendruck war 4,88 MPa bei Intensitätsstufe I20, 4,12 MPa bei I15 und 3,05 MPa bei I10. Somit betrug die mittlere Dämpfung des Drucks im Fokuspunkt 87 % bei I20, 85 % bei I15 und 81 % bei I10 im Vergleich zu Wasser sowie 31 % bei I20, 28 % bei I15 und 32 % bei I10 im Vergleich zu den Messungen hinter dem Schädelgewebe.

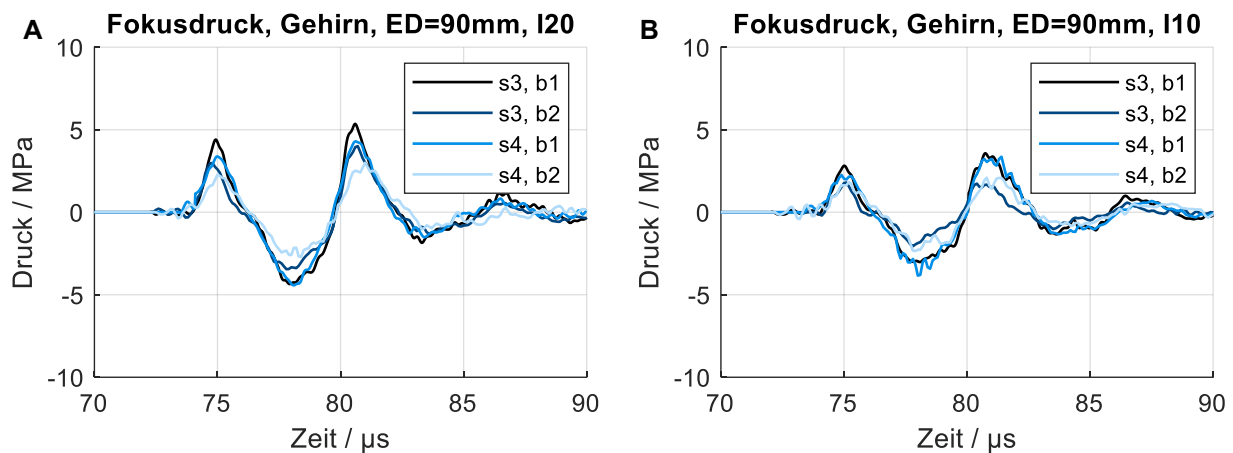


Abbildung 4.20: Druckkurven gemessen im Fokuspunkt hinter den Schädelkalotten kombiniert mit dem dorsalen Teil des Gehirns: bei Intensitätsstufe I20 (A) und I10 (B).

Der höchste Maximaldruck lag bei 5,98 MPa, gemessen hinter Schädel s3 in Kombination mit Gehirn b1 bei Intensitätsstufe I20. Der hinter Gehirn b1 gemessene Maximaldruck war bei allen Intensitätsstufen höher als der Druck hinter Gehirn b2. Im Vergleich zu den Messungen hinter den Schädelkalotten wurden die Maximaldrücke bei Intensitätsstufe I20 durch Gehirn b1 um 2,09 dB und durch Gehirn b2 um 4,47 dB abgeschwächt. Bezogen auf die Dicke des Hirngewebes korrelierten diese Werte mit einer mittleren Dämpfung von 0,49 dB/cm (I20), 0,30 dB/cm (I15) und 0,29 dB/cm (I10) für Gehirn b1 und einer mittleren Dämpfung von 0,80 dB/cm (I20) und 0,83 dB/cm (I15 und I10) für Gehirn b2. Im Vergleich zu den Messungen in Wasser und hinter dem Schädelknochen erhöhte sich die mittlere Anstiegszeit des ersten Peaks auf 845 ns bei I10, 711 ns bei I15 und 725 ns bei I20.

Der mittlere negative Spitzendruck variierte zwischen -3,16 MPa (s4, b2) und -4,97 MPa (s4, b1) bei der Intensitätsstufe I20, zwischen -2,48 MPa (s4, b2) und -4,58 MPa (s3, b1) bei I15 und zwischen -1,95 MPa (s4, b2) und -3,59 MPa (s3, b1) bei I10. Er war im Vergleich zu den Messungen in Wasser um 50 % (I20) bis 56 % (I10) und im Vergleich zu den Messungen hinter den Schädelkalotten um 27 % (I20) bis 36 % (I10) reduziert. Die Werte hinter Gehirn b1 waren bei allen Einstellungen niedriger als die hinter Gehirn b2. Die Frequenz der Unterdruckphase wurde auf 135 kHz abgeschätzt, basierend auf ihrer Dauer von etwa 3,7 μ s. Daher entsprachen die gemessenen Unterdrücke einem geschätzten MI (Formel 2.4) zwischen 8,6 und 13,5 bei I20 und zwischen 5,3 und 9,8 bei I10.

Das im Fokuspunkt hinter dem Schädel und dem Hirngewebe gemessene mittlere PII verringerte sich bei Intensitätsstufe I20 um 87 %, bei I15 um 86 % und bei I10 um 85 % im Vergleich zum PII in Wasser. Das höchste PII wurde hinter Schädel s3 in Kombination mit Gehirn b1 (0,050 mJ/mm² bei I20) berechnet und das niedrigste hinter Schädel s4 in Kombination mit Gehirn b2 (0,018 mJ/mm² bei I20).

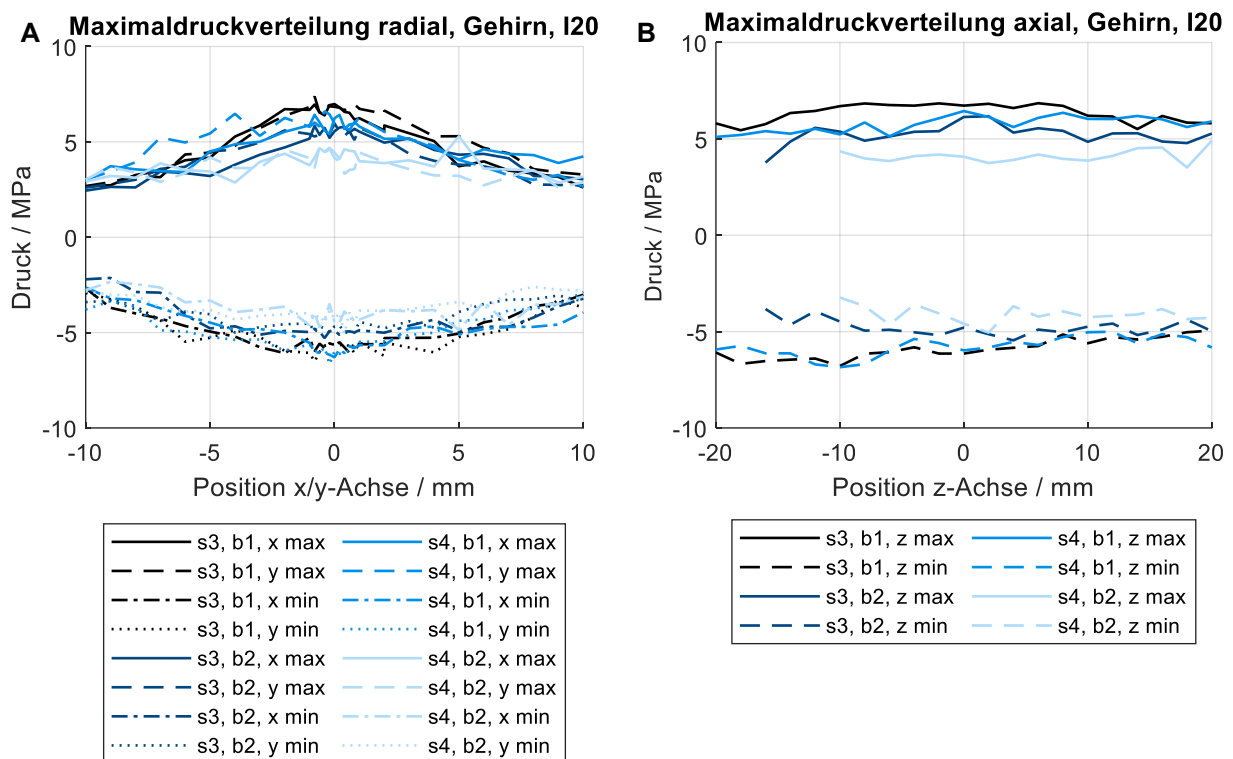


Abbildung 4.21: Maximal- und Minimaldruckverteilungen hinter den Schädelkalotten kombiniert mit dem dorsalen Teil des Gehirns bei Intensität I20: in radialer (A) und axialer Richtung (B).

Die Maximaldruckverteilungen in radialer Richtung bei 90 mm Eindringtiefe zeigten für die meisten Einstellungen die höchsten maximalen Spitzendrücke ± 2 mm um die in Wasser

gemessene Fokusposition (Abbildung 4.21). Ausnahmen waren Gehirn b2 kombiniert mit Schädel s4 bei I20 und Gehirn b1 kombiniert mit Schädel s3 bei I15, wo Verschiebungen von 5 mm in positiver x-Richtung bzw. 3 mm in negativer y-Richtung beobachtet wurden. Die Fokussierung war hinter Schädel s4 in Kombination mit Gehirn b2 weniger ausgeprägt als bei den anderen Einstellungen. Bei dieser Einstellung war keine Spitze in der axialen Spitzendruckverteilung erkennbar. Trotz niedrigerer maximaler Gesamtdrücke wurde bei allen Intensitätsstufen eine Fokussierung in radialer Richtung beobachtet, während die Kurve in axialer Richtung deutlicher abflachte.

4.4.3 Diskussion und Fazit

In dieser Studie wurde die während der transkraniellen ESWT übertragene Energie ex vivo untersucht und der Einfluss von Schädel- und Hirngewebe auf die Fokusdruckkurven sowie die Fokussierungseigenschaften wurde bewertet. Die erzielten Ergebnisse und die ermittelten räumlichen und zeitlichen Schallfeldparameter können einer ersten Abschätzung möglicher Wirkungen und Nebenwirkungen der transkraniellen ESWT dienen.

Der maximale Spitzendruck wurde von den Schädeln je nach Intensitätsstufe um 20,85 dB/cm bis 25,38 dB/cm gedämpft, während das Hirngewebe lediglich eine Dämpfung von 0,29 dB/cm bis 0,83 dB/cm verursachte. Diese Werte entsprechen den in der Literatur berichteten Daten. Nach Duck hat der menschliche Schädelknochen bei 1 MHz eine Dämpfung von 22 dB/cm und das menschliche Hirngewebe eine Dämpfung von 0,6 dB/cm [Duck 2012]. Im Gegensatz zu fokussiertem Ultraschall enthalten die in dieser Studie verwendeten Stoßwellen jedoch ein breites Frequenzspektrum. Daher beziehen sich die hier ermittelten Dämpfungswerte nicht auf eine einzelne Frequenz. Die Dämpfung war bei höheren Intensitätsstufen, in denen höhere Frequenzen enthalten waren, stärker. Dies zeigt sich auch an der Zunahme der mittleren Anstiegszeit der ersten Druckspitze, die im Gehirn im Vergleich zu Wasser deutlich höher war. Die Messungen zeigten, dass im Formalin-fixierten menschlichen Gehirn auf Höhe des dritten Ventrikels während der Stoßwellenexposition ein maximaler Druck von bis zu 5,98 MPa erreicht werden konnte. Die zeitliche Verschiebung zwischen den in Wasser gemessenen Fokusdruckkurven und den hinter dem Gewebe gemessenen Kurven wurde durch die schnellere Schallgeschwindigkeit im Schädelknochen im Vergleich zu Wasser verursacht.

Der negative Spitzendruck wurde durch den Schädelknochen um durchschnittlich 46 % und durch das Schädel- und Hirngewebe um durchschnittlich 52 % im Vergleich zu Wasser gedämpft. Der Unterdruck wurde also weniger stark abgeschwächt als die positiven Druckspitzen. Dies ist auf die kürzere Dauer der positiven Druckphasen und die in diesem Teil

des Signals enthaltenen höheren Frequenzen zurückzuführen, die infolge der frequenzabhängigen Dämpfung stärker gedämpft werden. Der niedrigste mittlere negative Spitzendruck, der in dieser Studie in einem Gehirn erreicht wurde, betrug -4,97 MPa, was einem MI von 13,5 entspricht, der für eine Frequenz von 135 kHz abgeschätzt wurde. Während die Kavitationsschwelle im menschlichen Liquor noch bestimmt werden muss [Marsh & Bentil 2021], übertraf der gemessene Wert die Kavitationsschwellen von -4,02 MPa bei 2,5 MHz Mittenfrequenz (MI = 2,5) in menschlichem Vollblut [Deng et al. 1996] und -3,6 MPa bei 660 kHz Mittenfrequenz (MI = 4,4) in Schweineblut [Gateau et al. 2013], die beide durch gepulsten Ultraschall induziert wurden. Aufgrund der unterschiedlichen Signalformen und hohen Pulswiederholraten sind diese Werte jedoch nicht direkt auf Stoßwellenanwendungen übertragbar. Darüber hinaus kann der MI für eine vorläufige Risikobewertung der Kavitation in Flüssigkeiten verwendet werden, eine direkte Übertragung auf Gewebe ist jedoch nicht möglich.

Als Hauptmechanismus für die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke wird die Kavitation angenommen, die eng mit dem negativen Spitzendruck zusammenhängt. Die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke durch fokussierte Stoßwellen ohne Kontrastmittel wurde bei Ratten mit Intensitätsstufe 5 ($p_{\min} = -9,79$ MPa in Wasser) eines piezoelektrischen ESWT-Geräts (F10G4, PiezoWave, Richard Wolf GmbH) gezeigt [Kung et al. 2018]. Dieses Gerät ist vergleichbar mit dem in diesem Kapitel verwendeten Gerät. Aufgrund der unterschiedlichen Geometrien der Schallköpfe variieren jedoch die Eindringtiefe und die Schallfeldparameter. Der negative Spitzendruck bei Intensität 5 entspricht dem bei I20 in unserer Studie.

Bei Ratten wurde eine FUS-induzierte Hirnstimulation ohne Nebenwirkungen bei 0,67 MPa beobachtet [Lee et al. 2018], während in einer vergleichbaren Studie bei 0,81 MPa negative Effekte wie Blutungen festgestellt wurden [Kim et al. 2014a]. Diese Drücke sind deutlich niedriger als die in der vorliegenden Studie gemessenen Werte. Von den mehr als 50 Studien, die in einer Literaturübersicht zur Ultraschall-Neuromodulation [Blackmore et al. 2019] ausgewertet wurden, wurden jedoch nur in zwei Studien Gewebeschäden beobachtet, von denen eine die von Kim et al. war [Kim et al. 2014a]. Gaur et al. berichteten über keine durch fokussierten Ultraschall verursachte histologischen Befunde bei Rhesusmakaken oder Schafen [Gaur et al. 2020]. Zur weiteren Beurteilung der Wirkmechanismen müssen auch andere Druckpulsparameter berücksichtigt werden. Die Wirkungen hängen nicht nur von der negativen Druckamplitude, sondern auch von der Arbeitsfrequenz, dem *Duty Cycle* und der Pulswiederholrate ab. Diese Parameter variieren bei den verschiedenen FUS-Anwendungen stark.

Das PII wurde durch Schädelknochen im Durchschnitt um 83 % und durch Schädelknochen in Kombination mit Hirngewebe um 86 % im Vergleich zum PII in Wasser gedämpft. Beisteiner et

al. beschrieben eine Dämpfung der Intensität von 80 % bis 90 % durch den menschlichen Schädel [Beisteiner et al. 2020]. Das in der vorliegenden Studie gemessene maximale PII hinter Hirngewebe betrug $0,050 \text{ mJ/mm}^2$. Lohse-Busch et al. behandelten Patienten mit dem Syndrom reaktionsloser Wachheit mit transkranieller ESWT mit einem PII zwischen $0,20 \text{ mJ/mm}^2$ und $0,30 \text{ mJ/mm}^2$, gemessen in Wasser [Lohse-Busch et al. 2014]. Diese Energiestufen können mit den Stufen I10 (PII = $0,170 \text{ mJ/mm}^2$ in Wasser) und I15 (PII = $0,295 \text{ mJ/mm}^2$ in Wasser) in der aktuellen Studie verglichen werden. Bei diesen Einstellungen wurden PII von bis zu $0,027 \text{ mJ/mm}^2$ (I10) und $0,038 \text{ mJ/mm}^2$ (I15) direkt hinter dem dorsalen Teil des Gehirns erreicht. Das PII allein ist jedoch nicht ausreichend, um die Wellenform oder das Schallfeld zu beschreiben. Vielmehr können zwei Druckpulse mit demselben PII völlig unterschiedliche Formen haben, zum Beispiel in Bezug auf Druckspitzen und Anzahl der Schwingungen. Außerdem wird das PII nur im Fokuspunkt bestimmt und hat keine Aussagekraft über die räumliche Verteilung der auf einen Patienten einwirkenden Energie. Dennoch ist das PII oft der einzige Parameter, der in klinischen Studien angegeben wird.

Die Maximaldruckverteilungen zeigen, dass eine Fokussierung sowohl hinter dem Schädelknochen als auch hinter einer Kombination aus Schädelknochen und Hirngewebe möglich ist. Allerdings war die Fokusposition in radialer Richtung um bis zu 5 mm verschoben und die Maximaldruckverteilung bei den Messungen hinter dem Schädelknochen in axialer Richtung abgeflacht und verlängert. Durch die mögliche Verschiebung der Fokusposition ist nicht klar, welche Region in welchem Ausmaß behandelt wird. Aus diesem Grund wird die patientenabhängige Verschiebung bei FUS-Behandlungen zum Beispiel durch akustische Linsen kompensiert [Maimbourg et al. 2018]. Im Vergleich zu Wasser war die hinter dem Schädelknochen gemessene 5MPa-Zone kleiner, während die -6dB-Zone größer war. Es ist zu beachten, dass es sich bei der -6dB-Zone um eine relative Größe handelt, da sich der Schwellenwert dynamisch mit dem maximalen Druck ändert. Der Stoßwellenwandler war immer ungefähr senkrecht zur Oberflächennormalen des Schädels ausgerichtet. Bei anderen Ausrichtungen könnten die Fokussierungseigenschaften stärker beeinflusst werden.

Die Studie hat Limitationen, da die Messungen ex vivo durchgeführt wurden und unklar ist, wie die langfristige Fixierung des Gewebes mit Formalin dessen akustischen Eigenschaften beeinflusst. Da das Gehirn zwischen den Messungen aus dem Wasserbad entnommen wurde, könnten die Schwankungen der Dämpfungswerte durch die leicht variierenden Positionen der Gehirne und die damit verbundenen unterschiedlichen zurückgelegten Entfernungen verursacht worden sein. Das für die Versuche verwendete Hydrophon ist für die Messung hoher Drücke

und steiler Anstiegszeiten gut geeignet, hat aber ein Messrauschen von etwa ± 2 MPa. Für kleine Spitzendrücke könnte ein anderes Hydrophon zu genaueren Ergebnissen führen.

Die Übertragbarkeit dieser technischen Studie auf das native, unfixierte menschliche Gehirn sollte in zusätzlichen Messungen evaluiert werden. Weiterhin hängen die Auswirkungen im Gewebe davon ab, wie die verschiedenen Druckpulsparameter kombiniert werden. Daher sollten in künftigen Arbeiten die positiven und negativen Auswirkungen der für die transkranielle ESWT verwendeten spezifischen Wellenformen untersucht werden. Es sollte beachtet werden, dass diese Auswirkungen möglicherweise nicht sofort nach der Exposition erkennbar sind. Shetty et al. untersuchten leichte traumatische Hirnverletzungen, die durch Druckwellen verursacht wurden, und stellten fest, dass die Schäden mit Verzögerung auftreten können [Shetty et al. 2014].

In dieser ex vivo Studie wurde gezeigt, dass die Fokussierung von Stoßwellen durch menschliches Schädelknochen- und Hirngewebe bei unterschiedlichen Intensitäten möglich ist, wobei sich die akustische Fokusposition verschieben kann. Die übertragene Schallenergie und die Druckspitzen wurden durch das Gewebe gedämpft, während sich die Anstiegszeit der Druckwellen verlängerte. Die Grundform blieb jedoch erhalten. Die maximalen positiven Spitzendrücke wurden stärker abgeschwächt als die negativen Spitzendrücke. Anhand der gemessenen Parameter in Kombination mit Werten aus der Literatur ist eine erste Abschätzung der zu erwartenden Wirkmechanismen möglich. Für eine tiefgehende Bewertung der durch das Schallfeld im Körper hervorgerufenen Wirkung und der Sicherheit der Behandlungsmethode sollte eine Untersuchung der mechanischen Effekte in vivo durchgeführt werden.

Die transkraniellen Anwendungen stellen insofern einen Sonderfall dar, als dass der Schädelknochen eine deutlich stärkere Auswirkung auf das Schallfeld hat als Weichgewebe. Für die Entwicklung neuer Geräte und die technische Untersuchung können Messungen in Wasser zu einer ersten Abschätzung des zu erwartenden Schallfelds dienen. Zudem bieten solche Messungen eine höhere Vergleichbarkeit [Padilla & ter Haar 2022]. Im Anschluss an eine Charakterisierung des Wandlers in Wasser kann der Einfluss von Gewebe anhand von ex vivo Messungen oder Simulationen bewertet werden.

4.5 Schallfeldsimulation

In vitro Messungen bieten eine Möglichkeit zur Bestimmung der Schallfeldparameter. Allerdings sind sie häufig zeitaufwendig und auf Messungen in wenigen Schnittebenen begrenzt. Das gesamte Volumen eines Schallfeldes kann hingegen mit Schallfeldsimulationen bestimmt werden. Diese bieten zudem den Vorteil, dass auch die Schallfelder von virtuellen, neuartigen oder modifizierten Wandlern simuliert werden können. Ziel dieses Kapitels ist es daher, ein Modell zur Schallfeldsimulation aufzubauen und zu validieren.

4.5.1 Material und Methoden

Ein Modell zur 3D-Schallfeldsimulation eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers (F07G3, Richard Wolf GmbH) wurde in MATLAB mit der Toolbox k-Wave aufgebaut [Treeby & Cox 2010]. Die räumliche und zeitliche Auflösung des Modells lagen bei 0,25 mm und 20 ns. Für die Simulationen wurde die Funktion *kspaceFirstOrder3D* genutzt und eine Wassertemperatur von 21 °C wurde eingestellt. Der simulierte Wandler wird wie in Kapitel 4.1.1 beschrieben mittels Kondensatorentladung angeregt. Die Druckamplitude wurde bei der Simulation so gering gewählt (2600 V Ladespannung), dass nichtlineare Effekte bei der Schallausbreitung vernachlässigt werden können.

Der vom Wandler abgestrahlte Druck wurde aus einem gemessenen Drucksignal im geometrischen Fokus ermittelt. Das Fokussignal wurde bei niedrigster Intensität (2600 V) aufgenommen und im Anschluss mit einem Butterworth-Tiefpassfilter und einer Grenzfrequenz von 3 MHz gefiltert. Durch die niedrigen Druckamplituden konnten nichtlineare Effekte bei der Ausbreitung der Druckkurve minimiert werden. Es wurde vereinfachend angenommen, dass an der gesamten Oberfläche des Wandlers ein einheitliches Signal abgestrahlt wird. Dieses Oberflächensignal (OFS) wurde nach Hamilton mit dem Rayleigh Integral anhand folgender Formel abgeschätzt [Hamilton 1992]:

$$p_W\left(t - \frac{R}{c_0}\right) = \frac{c_0}{R * (1 - \cos(\alpha))} \int p_F(t) dt \quad 4.1$$

Dabei sind p_W und p_F die Drücke an der Wandleroberfläche und im geometrischen Fokus, c_0 die Schallgeschwindigkeit, R der Radius des Wandlers und α der halbe Aperturwinkel des Wandlers. Die Amplitude des ermittelten Oberflächensignals wurde normiert, sodass sie einer Ladespannung von 1000 V entspricht (Abbildung 4.22) und je nach Intensitätsstufe hochskaliert werden kann, da sie linear mit der Ladespannung zusammenhängt.

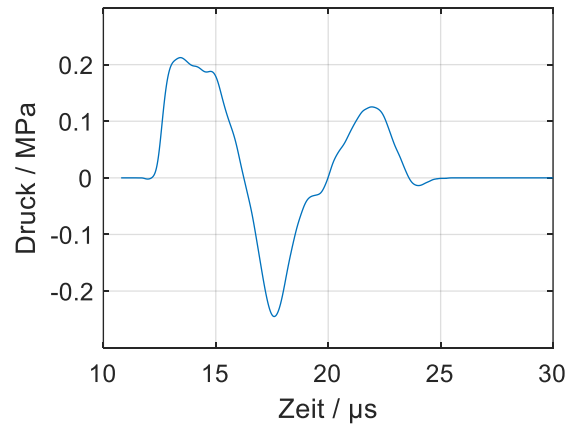


Abbildung 4.22: Oberflächensignal normiert auf 1000 V Ladespannung.

Das Simulationsmodell wurde anhand von Schallfeldmessungen validiert. Diese erfolgten wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben. Die Wassertemperatur lag wie bei der Simulation bei 21 °C. Alle Messungen wurden wie die Simulationen bei der niedrigsten Intensitätsstufe I1 (2600 V Ladespannung) durchgeführt. Neben den Messungen im geometrischen Fokus wurde eine Messlinie in radialer Richtung ab dem geometrischen Fokus mit einer Länge von 15 mm und einer Schrittweite von 0,25 mm aufgenommen. An jedem Messpunkt wurden neun Messungen durchgeführt und gemittelt. Im Anschluss wurden die simulierte und gemessene Druckkurve im geometrischen Fokus, sowie die radiale Maximaldruckverteilung verglichen. Für den Vergleich der gemessenen und simulierten Druckkurve wurde auch die Messung im Fokus mit einem Butterworth-Tiefpassfilter und einer Grenzfrequenz von 3 MHz gefiltert. Anhand der Simulationen wurde die Position des akustischen Fokus, die dort erreichte maximale Druckamplitude, und die Größe unterschiedlicher Fokuszonon bestimmt.

4.5.2 Ergebnisse

Im geometrischen Fokus zeigen die simulierte und die gemessene Kurve eine sehr gute Übereinstimmung (Abbildung 4.23, A). Die gemessenen Maximaldrücke liegen an allen Positionen leicht oberhalb der simulierten Werte. Die gemessenen Maximaldrücke wurden dabei anhand der ungefilterten Kurven bestimmt (Abbildung 4.23, B).

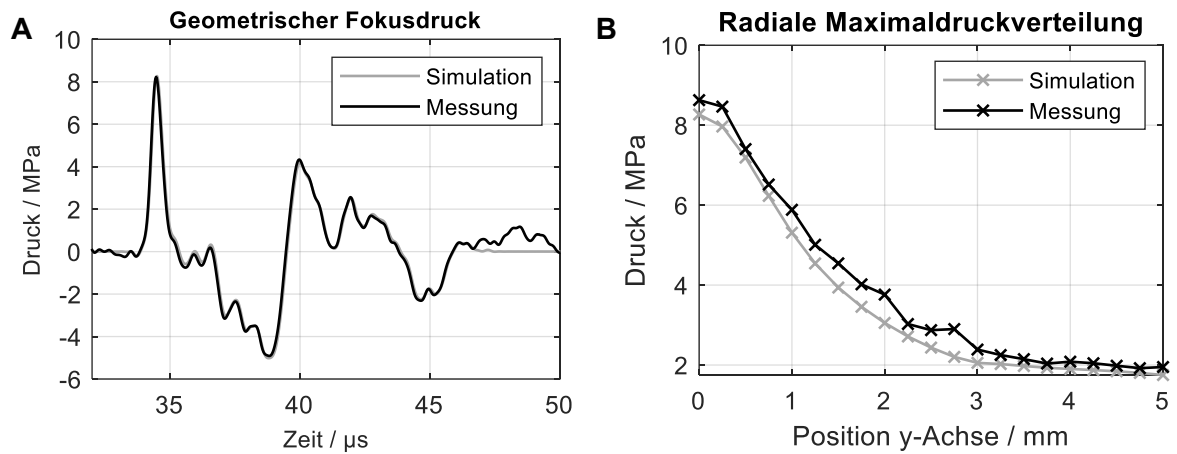


Abbildung 4.23: Vergleich Simulation und Messung: Druckkurve im geometrischen Fokus (A) und Maximaldruckverteilung in radiale Richtung (B).

Die Schallfeldsimulation zeigt eine Verschiebung von 0,25 mm in Richtung des Wandlers zwischen dem akustischen und dem geometrischen Fokus (Abbildung 4.24). Die maximale Druckamplitude liegt in der Simulation bei 8,3 MPa. In axiale Richtung haben die Fokuszonen eine längliche Form, während sie in radiale Richtung annähernd rund sind.

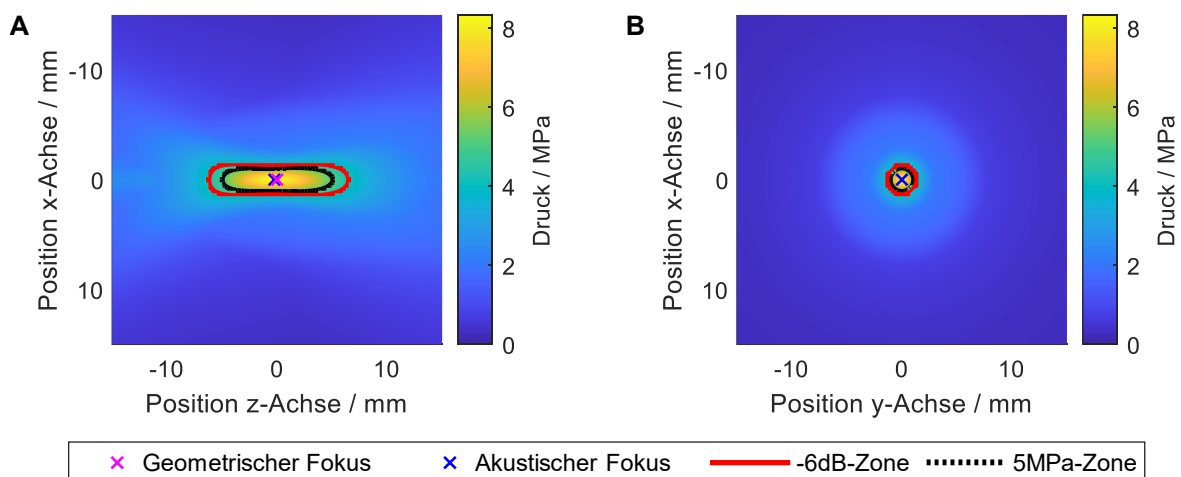


Abbildung 4.24: Simulierte Maximaldruckverteilung in den Schnittebenen in axialer (A) und radialer Richtung (B) durch den geometrischen Fokus.

Bei der niedrigsten Intensitätsstufe des Gerätes hat die -6dB-Zone eine Fläche von 6 mm², die 5MPa-Zone eine Fläche von 4 mm² und die 4MPa-Zone eine Fläche von 7 mm² in der xy-Ebene (radial) durch den geometrischen Fokus.

4.5.3 Diskussion und Fazit

Die Simulationsergebnisse zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Schallfeldmessung. Ein möglicher Grund für die Verschiebung zwischen akustischem und geometrischem Fokus in der Simulation sind mögliche minimale Abweichungen von dem tatsächlichen geometrischen Fokus bei der Messung und damit Ungenauigkeiten in der Berechnung des Oberflächensignals aus diesem gemessenen Fokussignal. Die Abweichungen zwischen der simulierten und der gemessenen Maximaldruckverteilung sind durch das Messrauschen, das in einer ähnlichen Größenordnung wie die Abweichungen liegt, begründet da die gemessenen Druckkurven vor der Bestimmung des Maximaldrucks nicht gefiltert wurden. Es ist zu beachten, dass das vorgestellte Modell zunächst nur für die lineare Schallausbreitung validiert ist, jedoch die Möglichkeit besteht, nichtlineares Verhalten in Zukunft zu implementieren. Stark ausgeprägte nichtlineare Effekte sind nicht vollständig mit den aktuellen Simulationsprogrammen darstellbar.

Die verwendete Methode zur Berechnung des Oberflächensignals mit dem Rayleigh Integral eignet sich für die Anwendung in dieser Arbeit. Ein besonderer Vorteil ist, dass für die Berechnung des abgestrahlten Signals lediglich die Messung an einem Messpunkt benötigt wird. Allerdings gehen durch diese Methode auch Informationen verloren und es wird angenommen, dass an der gesamten Wandleroberfläche das gleiche Signal abgestrahlt wird. Martin et al. haben gezeigt, dass diese Vereinfachung insbesondere im Fokus zu guten Ergebnissen führt [Martin et al. 2016]. Eine alternative Methode zur Bestimmung des Oberflächensignals ist die akustische Holografie [Sapozhnikov et al. 2003]. Diese ermöglicht die Bestimmung der genauen Druckverteilung über den gesamten Wandler, ist jedoch mit deutlich mehr Messungen und einer zusätzlichen Simulation von der Messebene zum Wandler verbunden.

Das vorgestellte Simulationsmodell ist gut geeignet für die Schallfeldsimulation des untersuchten piezoelektrischen Stoßwellenwandlers. Sowohl der zeitliche Druckverlauf im Fokus als auch die Maximaldruckverteilung können anhand dieses Modells abgeschätzt werden. Es eignet sich daher auch für die Untersuchung und Bewertung von Methoden zur Schallfeldmodifikation.

5 Räumliche und zeitliche Schallfeldformung

Die Entwicklung und Herstellung mehrerer Geräte für unterschiedliche Anwendungen sind teuer und zeitaufwendig. Daher sind anpassungsfähige Wandler mit veränderbaren Schallfeldern von Vorteil. Durch die Modifikation der Schallfelder können diese für verschiedene Indikationen oder auch patientenspezifisch optimiert werden. In diesem Kapitel wird die Anpassung der Schallfeldparameter eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers untersucht.

Für die räumliche Modifikation des Schallfeldes werden im Folgenden akustische Linsen verwendet. Das zuvor entwickelte Modell zur Schallfeldsimulation des bestehenden Wandlers dient sowohl zur Auslegung der Linsen als auch zur Charakterisierung der damit erzeugten Schallfelder. Neben den räumlichen Schallfeldparametern haben auch die zeitlichen Druckpulsparameter einen starken Einfluss auf die erzeugten Wirkmechanismen. Die Form des vom Wandler abgestrahlten Druckpulses hängt von dem Zusammenspiel zwischen dem Wandler und dessen Ansteuerung ab. Im zweiten Teil dieses Kapitels wird zunächst das Schwingverhalten des bestehenden Systems modelliert und analysiert. Im Anschluss wird untersucht, wie das Schwingverhalten des Wandlers und somit die räumlichen Druckpulsparameter durch Anpassungen in der Ansteuerung verändert werden können.

5.1 Akustische Linsen zur räumlichen Schallfeldmodifikation

Auszüge dieses Kapitels wurden in folgender Publikation vorgestellt:

[Reinhardt et al. 2023a] REINHARDT, N.; KOBEL, S.; DE LA FUENTE, M.: Design method for acoustic lenses for piezoelectric shock wave transducers. In: ISTU EUFUS 2023: 22nd Annual International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 6th European Symposium of EUFUS (2023)

Eine mögliche Lösung für die Modifikation der räumlichen Schallfeldparameter ist der Einsatz von Phased-Array-Wandlern, die aus dem Ultraschallbereich bekannt sind und eine dynamische Anpassung der Schallfelder ermöglichen [Cain & Umemura 1986]. Sie erfordern jedoch eine komplexe Ansteuerelektronik, um die Phase und Amplitude für jeden Kanal zu verändern [Ma et al. 2020; Melde et al. 2016]. Akustische Linsen bieten eine weniger aufwendige und kostengünstige Alternative bei gleichzeitig hoher Auflösung [Maimbourg et al. 2018; Ferri et al. 2019]. Sie können das Schallfeld zwar nicht dynamisch anpassen, dies ist jedoch bei den meisten Behandlungen auch nicht notwendig. Beim (fokussierten) Ultraschall werden akustische Linsen bereits eingesetzt, um vordefinierte Schallfeldformen zu realisieren [Wu & Sherar 2002;

Melde et al. 2016; Ma et al. 2020; Randad et al. 2020] und ein gewünschtes Zielschallfeld im Patienten trotz der Einflüsse unterschiedlicher Gewebetypen zu erzeugen. Diese patientenspezifischen Linsen werden zum Beispiel für Aberrationskorrekturen bei transkraniellen Anwendungen entwickelt [Maimbourg et al. 2018; Ferri et al. 2019].

Die in der Literatur beschriebenen Methoden für die Auslegung der Linsen unterscheiden sich hinsichtlich der Form des Wandlers (planar oder gekrümmt) und des Zielschallfelds. Letztere können entweder auf eine spezifische Art von Schallfeldform beschränkt sein, wie zum Beispiel ein ringförmiger oder vergrößerter Fokus oder die Definition der Fokusposition in einem rotationssymmetrischen Schallfeld, oder die Methoden bieten die Möglichkeit, theoretisch beliebige 2D-Bilder zu erzeugen. Die Methoden lassen sich nach den zugrundeliegenden Hauptprinzipien klassifizieren: Brechung, Phasenmodulation oder Zeitverzögerung, und Amplitudenmodulation (Tabelle 5.1).

Tabelle 5.1: Klassifikation der Designmethoden der akustischen Linsen.

Hauptprinzip	Methode	Wandler-geometrie	Wellen-form	Zielschall-feld beliebig?	Literatur
Brechung	Ringförmiges Linsendesign	Planar	CW	Nein	[Beard et al. 1982; Lele 1981]
Phasen-modulation	Sektor-Vortex	Planar und gekrümmt	CW & transient	Nein	[Bohris 2004; Fjield et al. 1997; Rastert et al. 2000]
	Inverse Methode	Planar und gekrümmt	CW	Ja	[Divkovic et al. 2006; Fjield et al. 1997; Lalonde et al. 1993; Ferri et al. 2019; Maimbourg et al. 2018; Wu & Sherar 2002]
	<i>Iterative angular spectrum approach (IASA)</i>	Planar	CW	Ja	[Melde et al. 2016; Randad et al. 2020]
	Bündelteilung	Planar	Transient	Nein	[Eizenhöfer 2003; Neisius et al. 2014; Zhong et al. 2019]
Amplituden-modulation	<i>Spatial ultrasound modulator (SUM)</i>	Planar	CW	Ja	[Ma et al. 2020]
	Parametrische Optimierung der Linsenform	Planar	CW & transient	Nein	[Thomas et al. 2018; Thomas 2019; Thomas et al. 2020]

Der mit den Linsen erzeugte Effekt wird auch durch die Wahl der Materialien beeinflusst. Häufig verwendete Materialien für akustische Linsen sind Polystyrol [Fjield et al. 1997; Lalonde et al. 1993; Neisius et al. 2014], Silikon [Maimbourg et al. 2018; Bohris 2004] sowie Materialien, die für die additive Fertigung verwendet werden können, wie Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) [Thomas et al. 2018], Polylactide (PLA) [Ferri et al. 2019] und VeroClear [Randad et al. 2019b;

Randad et al. 2020; Melde et al. 2016]. Die additive Fertigung bietet den Vorteil, dass komplexe Strukturen mit geringem Aufwand hergestellt werden können. Ein möglicher Nachteil besteht darin, dass abhängig vom Fertigungsverfahren und der Fertigungsqualität die Oberflächenbeschaffenheit beeinträchtigt werden kann oder Inhomogenitäten im Material auftreten können. Des Weiteren wird die Verwendung von akustischen Metamaterialien für Schallfeldformung untersucht [Ambati et al. 2007; Fang et al. 2006; Ma & Sheng 2016; Sun et al. 2020; Vu et al. 2019]. Die Herstellung dieser ist jedoch deutlich komplexer als die der zuvor vorgestellten Materialien.

Die Methoden der Brechung und der Parameteroptimierung sind oft auf ein bestimmtes Zielschallfeld beschränkt, wie zum Beispiel einen ringförmigen Fokus bei dem ringförmigen Linsendesign [Lele 1981; Beard et al. 1982] oder einer achsensymmetrischen Ellipse bei der Methode der parametrischen Optimierung der Linsenform [Thomas et al. 2018]. Für die Erzeugung von beliebig geformten Schallfeldern können die inverse Methode [Divkovic et al. 2006; Fjield et al. 1997; Lalonde et al. 1993; Ferri et al. 2019; Maimbourg et al. 2018; Wu & Sherar 2002], der *Iterative Angular Spectrum Approach* (IASA) [Melde et al. 2016; Randad et al. 2020], und der *Spatial Ultrasound Modulator* (SUM) [Ma et al. 2020] verwendet werden. Während bei der inversen Methode die Phasenverschiebung mit einer Rückwärtssimulation von der Zielebene zur Quelle berechnet wird, wird sie beim IASA iterativ bestimmt, was verbesserte Ergebnisse verspricht. Die IASA eignet sich jedoch nur für die Berechnung von Linsen für planare Wandler. Die mit der Phasenmodulation ausgelegten Linsen nutzen für die Veränderung des Schallfeldes unterschiedliche Schallgeschwindigkeiten des Linsenmaterials und des Umgebungsmediums. Der SUM, der die Amplitudenmodulation verwendet, basiert auf der IASA, hat aber eine geringere Informationsdichte [Ma et al. 2020].

Die meisten Linsen wurden für CW-Wandler entwickelt und das Linsendesign basiert auf der Arbeitsfrequenz der Schallwandler. Im Gegensatz zu fokussiertem Ultraschall lassen sich Stoßwellen nicht durch eine einzige Arbeitsfrequenz beschreiben. Bei den Stoßwellen werden bisher vor allem Linsen zur Fokussierung der elektromagnetisch erzeugten Schallfelder eingesetzt [Neisius et al. 2014]. Die Methode der Bündelteilung für planare Stoßwellenwandler, beruht ebenfalls auf dem Prinzip der Phasenverschiebung. Die Dicke der Linse variiert entlang der Oberfläche der Quelle und so kann die Fokustiefe verändert oder es kann eine größere -6dB-Zone erzeugt werden [Zhong et al. 2019; Neisius et al. 2014]. Darüber hinaus entwickelten Thomas et al. Linsen zur Erzeugung eines stark fokussierten Schallfeldes aus planaren piezoelektrischen Wandlern, die transiente Signale erzeugen [Thomas et al. 2020], und Bohris stellte eine Vortexlinse zur Fokusvergrößerung von Stoßwellenwandlern vor [Bohris

2004]. Es wurde jedoch bisher keine Methode für die Linsenberechnung für Stoßwellenwandler beschrieben, die in Bezug auf Flexibilität und Vielfalt des erzeugten Schallfelds mit den FUS-Linsen vergleichbar ist.

Ziel der folgenden Untersuchungen ist es daher, (1) eine Methode für die Berechnung von Linsen für gekrümmte Wandler mit beliebig geformten Zielschallfeldern zu entwickeln und (2) im Anschluss die Anwendbarkeit der so entwickelten Linsen zur räumlichen Modifikation der Schallfelder gekrümmter piezoelektrischer Stoßwellenwandler mit einem breitbandigen, transienten Oberflächensignal zu untersuchen.

5.1.1 Material und Methoden

Zunächst wurde ein iteratives Linsendesign-Verfahren für gekrümmte CW-Wandler entwickelt und beispielhaft für drei verschiedene Zielschallfelder evaluiert. Auf Basis der so berechneten Phasenverschiebung an der Wandleroberfläche wurden drei akustische Linsen ausgelegt, deren Einfluss auf das Schallfeld des F07G3 Stoßwellenwandlers untersucht wurde. Die Schallfelder wurden mit Simulationen und Messungen *in vitro* charakterisiert. Im Anschluss wurde die Methodik weiterentwickelt und die Linsenentwürfe wurden optimiert. Alle Schallfeldsimulationen wurden mit der MATLAB-Toolbox k-Wave durchgeführt [Treeby & Cox 2010].

Iterative Acoustic Field Propagator

Die Designmethode für die Linsen folgt dem Prinzip der Phasenverschiebung. Dazu wurde ein Algorithmus entwickelt, der auf dem IASA basiert [Melde et al. 2016; Randad et al. 2020]. Er wird im Folgenden als IAFP (*Iterative Acoustic Field Propagator*) bezeichnet. Ähnlich wie der IASA berechnet der IAFP die gewünschte Phasenverschiebung durch iterative Vorwärts- und Rückwärtssimulationen zwischen dem Schallwandler und der Zielebene. Als zugrundeliegende Methode für die Schallfeldberechnung wurde jedoch das von Treeby et al. eingeführte Modell des AFP (*Acoustic Field Propagator*) in der MATLAB Toolbox k-Wave verwendet [Treeby et al. 2018]. Der AFP ermöglicht eine schnelle Berechnung des Schallfeldes, das von CW-Quellen beliebiger Form erzeugt wird [Treeby et al. 2018] und eignet sich daher für die Modellierung der Schallfelder von gekrümmten Wandlern. Der iterative Prozess der IAFP (Abbildung 5.1) folgt dem Vorgehen von Melde et al. und Randad et al., die die IASA-Methode verwendeten [Melde et al. 2016; Randad et al. 2020].

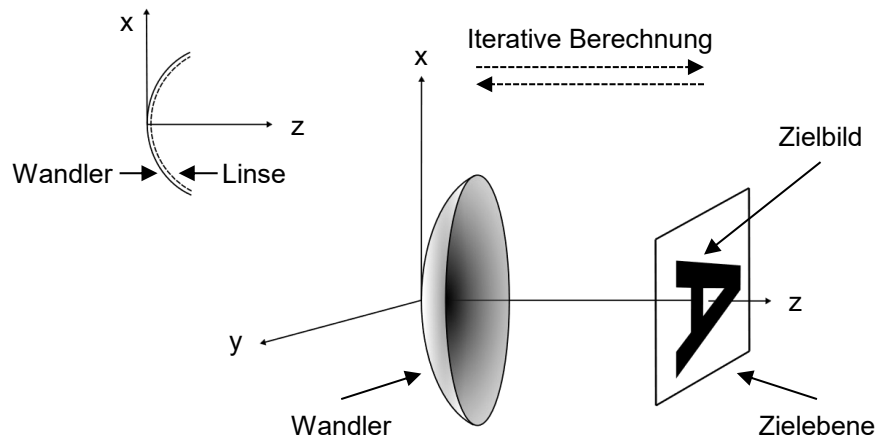


Abbildung 5.1: Prinzip der IAFP-Methode: Iterative Berechnung der Phasenverschiebung am gekrümmten Wandler zur Erzeugung des gewünschten Zielschallfelds.

Zunächst wird ein Zielschallfeld in Form eines binären Zielbildes und einer Zielebene definiert. Dann wird an dem Wandler die Phase auf null und die Druckamplitude auf eins gesetzt und eine Vorwärtssimulation von dem Wandler zu der Zielebene durchgeführt. Im nächsten Schritt wird eine Rückwärtssimulation von der Zielebene zu dem Wandler ausgeführt. Dazu wird das Zielbild als neue Quelle definiert und an den entsprechenden Stellen die simulierte Phase aus dem vorherigen Schritt übernommen. Im gleichen Schritt wird die Druckamplitude auf Eins gesetzt. Anschließend wird erneut eine Vorwärtssimulation durchgeführt. Die Druckamplitude am Wandler wird dazu wieder auf Eins gesetzt, während die Phasenverteilung am Wandler aus der Rückwärtssimulation übernommen wird [Melde et al. 2016; Randad et al. 2020]. In der Zielebene wird die simulierte Druckamplitude der aktuellen Vorwärtssimulation mit der Druckamplitude des vorherigen Iterationsschrittes verglichen. Dazu wird an jedem Punkt in der Ebene die Differenz der Druckamplituden gebildet und im Anschluss der Mittelwert über die gesamte Ebene bestimmt. Diese Rückwärts- und Vorwärtssimulationen werden wiederholt, bis die Druckverteilung in der Zielebene zu einer stabilen Lösung konvergiert. Sobald die durchschnittliche Änderung der Amplitude im Vergleich zum vorherigen Iterationsschritt innerhalb von fünf Iterationen null oder kleiner als ein vordefinierter Schwellenwert ist, wird der Algorithmus beendet und die Phasenverteilung wird als Ergebnis der letzten Rückwärtssimulation ausgegeben.

Die Gitterauflösung für die IAFP betrug 0,125 mm. Im Vergleich zu den Schallfeldsimulationen war das Gitter für die IAFP aufgrund des geringeren Rechenaufwands feiner. Um zu verifizieren, ob mit dem IAFP-Algorithmus komplexe Schallfeldverteilungen erzeugt werden können, wurde ein komplexes Zielbild (Abbildung 5.2) in der geometrischen Fokusebene positioniert und die

Berechnung wurde mit einem gekrümmten 1,1-MHz-Wandler durchgeführt. Die finale Verteilung der Druckamplitude wurde mit dem Zielbild verglichen.

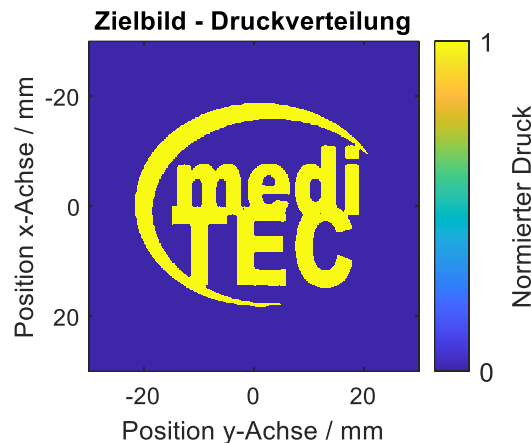


Abbildung 5.2: Komplexes Zielbild zur Verifizierung der IAFP-Methode für gekrümmte Wandler.

Die Methode zur Auslegung der Linsen wurde so gewählt, dass die Linsen mit dem F07G3 Stoßwellenwandler kombiniert werden können. Das verwendete Stoßwellengerät erzeugt ein transientes, breitbandiges Signal, welches nicht durch eine einzelne Arbeitsfrequenz beschrieben werden kann. Die IAFP nutzt jedoch CW-Signale und wird bei einer einzelnen Optimierungsfrequenz durchgeführt. Für die Phasenmodulation wurde daher die Frequenz mit der größten Amplitude im Frequenzspektrum des in Kapitel 4.5.1 berechneten Oberflächensignals (121 kHz) als Optimierungsfrequenz festgelegt.

Evaluation der Zielbilder

Im Folgenden werden die Zielbilder vorgestellt, die für die IAFP und somit zur Auslegung der Linsen verwendet werden. Es wurden drei verschiedene Linsen zur Kombination mit dem Stoßwellenwandler für folgende Zwecke entworfen: die axiale Verschiebung der Fokusposition vom Wandler weg für eine Erhöhung der Eindringtiefe, die Fokusvergrößerung in radialer Richtung und die Erzeugung eines linienförmigen Fokus in radialer Richtung mit dem punktfokussierten Wandler. Jedes dieser Zielschallfelder benötigt ein dafür ausgelegtes Zielbild. Um diese Zielschallfelder zu erreichen, wurden verschiedene Zielbilder als Randbedingungen für die IAFP definiert. Das Zielbild für die Fokusverschiebung stellt einen einzelnen Punkt dar und befindet sich in axialer Richtung in 10 mm Entfernung hinter dem geometrischen Fokus (Abbildung 5.3).

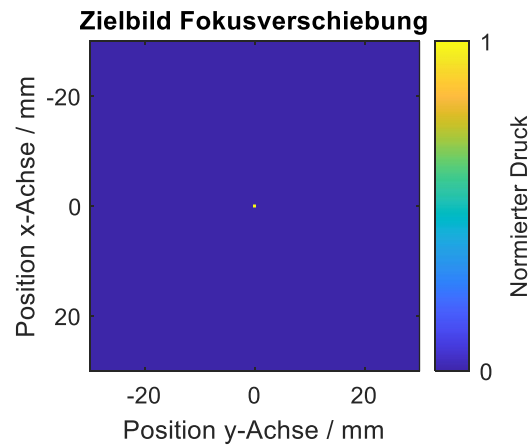


Abbildung 5.3: Zielbild für die axiale Fokusverschiebung.

Da die Fokusvergrößerung und der linienförmige Fokus komplexere Zielbilder erfordern, wurden verschiedene Ansätze untersucht, um die gewünschten Schallfelder zu erreichen. Kontinuierliche und diskontinuierliche Muster wurden als Zielbilder festgelegt und verglichen. Um einen vergrößerten Fokus zu erhalten, wurden Kreise (gefüllt) und Ringe, jeweils mit vier verschiedenen Radien zwischen 5 mm und 8 mm, untersucht (Abbildung 5.4, A, B).

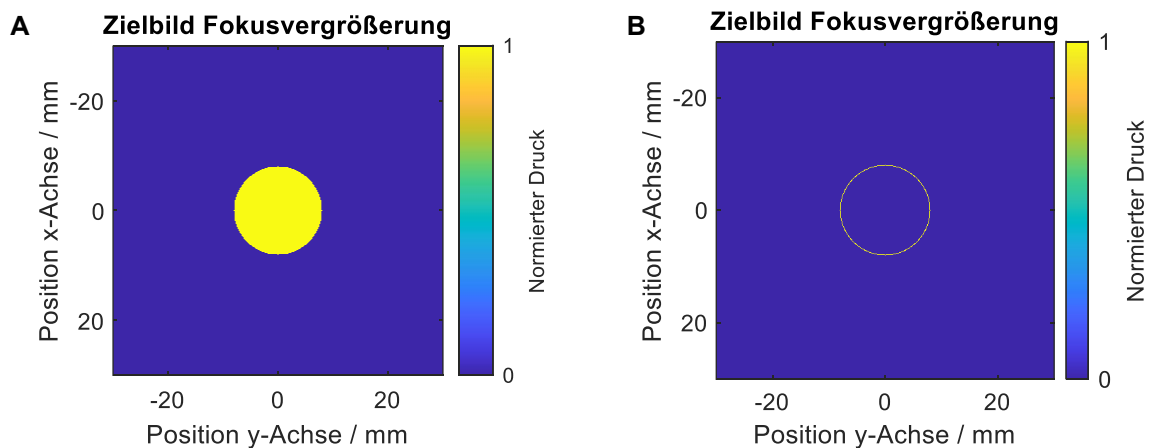


Abbildung 5.4: Zielbild für die Fokusvergrößerung: Kreis (A) und Ring (B).

Für den linienförmigen Fokus wurden Linien (kontinuierlich) mit unterschiedlichen Längen zwischen 10 mm und 40 mm mit einer unterbrochenen Linie (diskontinuierlich) mit einer Gesamtlänge von 30 mm verglichen (Abbildung 5.5, A, B). Letztere bestand aus einer 1 mm langen Linie durch den geometrischen Fokus, einer 10 mm langen Linie auf jeder Seite und einem 4,5 mm langen Abstand zwischen den Linien.

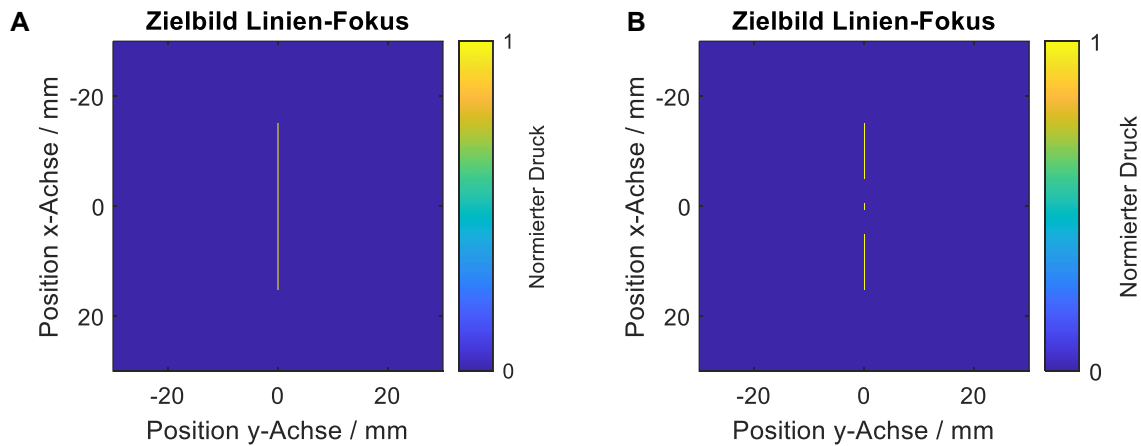


Abbildung 5.5: Zielbild für einen Linienfokus in radialer Richtung: Kontinuierlich (A) und diskontinuierlich (B).

Alle Zielbilder wurden im Anschluss evaluiert. Dazu wurden die Linsen wie im Folgenden beschrieben anhand der IAFP mit den jeweiligen Zielbildern berechnet und ausgelegt. Im Anschluss wurden Schallfeldsimulationen wie unten erläutert unter Verwendung des transienten Oberflächensignals des Stoßwellenwandlers durchgeführt. Die simulierten Schallfelder wurden mit den Zielbildern verglichen und bewertet. Auf der Grundlage dieser Analysen wurde für jedes der drei gewünschten Zielschallfelder das am besten geeignete Zielbild ausgewählt.

Materialauswahl und Bestimmung der Geometrie

Messungen der Schallgeschwindigkeit und der Schalldämpfung bei 1 MHz und 5 MHz dienten als Grundlage für die Auswahl des Linsenmaterials. Proben von sechs verschiedenen Materialien wurden dazu mit dem Durchschallungsverfahren verglichen: FDM-gedrucktes ABS und PLA (Ultimaker B.V., Utrecht, Niederlande), PolyJet-gedrucktes VeroClear, Rigur und Agilus30 (Stratasys Ltd., Eden Prairie, MN, USA) sowie gegossenes Silikon (SF45, SILIKONFABRIK.de, Ahrensburg, Deutschland). Die in dieser Studie beschriebenen Linsen wurden aus VeroClear hergestellt, da dieses Material die höchste Schallgeschwindigkeit und einen niedrigen Dämpfungskoeffizienten aufwies (Tabelle 5.2). Eine hohe Schallgeschwindigkeit ist von Vorteil, da die Linse umso dünner wird, je größer der Unterschied zwischen der Schallgeschwindigkeit der Linse und der des umgebenden Mediums ist.

Tabelle 5.2: Akustische Materialparameter unterschiedlicher Linsenmaterialien gemessen mit dem Durchschallungsverfahren.

Material	ABS	PLA	VeroClear	Rigur	Agilus30	Silikon
Schallgeschwindigkeit in m/s	2120	2180	2470	2400	2100	1020
Dämpfungskoeffizient bei 1 MHz in dB/cm	2,2	2,8	2,9	5,4	11,0	1,4

Für die Berechnung der Linsengeometrie wurde die mit der IAFP berechnete Phasenverteilung ausgegeben und anschließend wurden mögliche Phasenmehrdeutigkeiten entfernt (*Phase Unwrapping*). Die diskrete Darstellung eines gekrümmten Wandlers kann zu unerwünschten Stufen, sogenannten *Staircasing Errors*, führen [Martin et al. 2016]. Um diese zu reduzieren, wurde eine zusätzliche Phasenkorrektur vorgenommen. Auch die Geometrie der Linse wurde in diskreter Form berechnet. Dabei entsprachen die Stufen der Linse der Gitterweite der folgenden Schallfeldsimulationen. Je komplexer das Zielschallfeld, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es bei der Berechnung der Linsendicke in Normalenrichtung zu Überschneidungen und Hohlräumen in der Linse kommt. Die Berechnung der Linsendicke wurde daher zunächst vereinfacht und erfolgte in z-Richtung, also in Richtung der Bündelachse. Die Schallgeschwindigkeit des Linsenmaterials ist höher als die Schallgeschwindigkeit in Wasser. Aus der Differenz zwischen diesen beiden Geschwindigkeiten und der gewünschten Phasenverschiebung ergab sich die Linsendicke an jedem Punkt der Wandleroberfläche. Auf der Rückseite wurde die Linse an die gekrümmte Form des Schallwandlers angepasst.

Da der Schallwandler eine gekrümmte Form hat und die Linsendicke in z-Richtung berechnet wurde, stehen die äußeren Teile der Linse weiter hervor als die inneren Teile mit derselben Höhe. Gleichzeitig ist die Energie am äußeren Rand des fokussierten Schallfelds vergleichsweise gering. So stellten Sapozhnikov et al. für Holografie-Messungen in der Nähe der Quelle unter Annahme eines kegelförmigen Schallbündels fest, dass die Kurven, die außerhalb dem 1,3-Fachen des Bündeldurchmessers gemessen wurden, wenig zum Zielschallfeld beitrugen [Sapozhnikov et al. 2015]. Daher wurden alle Linsenteile außerhalb des 1,3-Fachen des Kegels zwischen der Apertur-Ebene und dem geometrischen Fokus entfernt, um die Höhe der Linsen zu verringern und somit eine größere Eindringtiefe zu ermöglichen.

Die ursprüngliche maximale Eindringtiefe des Wandlers ohne die Linsen lag in dem hier betrachteten Versuchsaufbau bei 35 mm. Der axiale Vorsprung der Linse in Bezug auf den Wandler wird im Folgenden als Linsenhöhe bezeichnet. Sie betrug 1,35 mm für die Fokusverschiebungslinse (Abbildung 5.6, A), 21,35 mm für die Fokusvergrößerungslinse (Abbildung 5.6, B) und 11,6 mm für die Linienfokuslinse (Abbildung 5.6, C).



Abbildung 5.6: Fotos der 3D-gedruckten Linsen für die axiale Fokusverschiebung (A), die Fokusvergrößerung (B) und für einen Linienfokus in radialer Richtung (C).

Die Daten der Linsen wurden in STL-Dateien konvertiert. Um jede Linse wurde ein Ring gelegt, um sie in dem Prüfstand zu positionieren und zu zentrieren. Der Abstand zwischen den einzelnen Linsen und dem Wandler betrug 0,1 mm, um eine Ankopplung mit Wasser oder Ultraschallgel zu ermöglichen. Die beschriebenen Geometrien wurden auch für die Schallfeldsimulationen verwendet.

Schallfeldsimulation – Fokuszonen und Energieverteilung

Die Schallfeldsimulationen wurden mit dem in Kapitel 4.5.1 beschriebenen Simulationsmodell unter Verwendung des dort berechneten Oberflächensignals bei einer Temperatur von 20°C durchgeführt. Das Modell wurde um die Linsen erweitert. Dazu wurden der Linsengeometrie die zuvor ermittelten Materialparameter von VeroClear zugewiesen. Für die Simulationen mit den Linsen wurde die Dämpfung durch Wasser vernachlässigt, da für das gesamte Rechengitter in k-Wave bei der genutzten Funktion lediglich ein materialabhängiger Exponent für das Potenzgesetz (Formel 2.3) definiert werden kann. Die mit und ohne Linse simulierten Schallfelder wurden miteinander verglichen, um die Anwendbarkeit der IAFP zur Linsenentwicklung für den gekrümmten piezoelektrischen Stoßwellenwandler F07G3 mit breitbandigen, transienten Oberflächensignal zu analysieren. Es wurde untersucht, inwieweit das gewünschte Zielschallfeld mit einem transienten Eingangssignal erzeugt werden kann.

Die Amplitude des Oberflächensignals wurde so angepasst, dass sie der niedrigsten Intensitätsstufe I1 (2600 V Ladespannung) entspricht, sodass nichtlineare Effekte vernachlässigt werden konnten. Mit der Fokusvergrößerungslinse und der Linienfokuslinse wurden zusätzliche Simulationen bei der Intensitätsstufe I20 (6400 V Ladespannung) durchgeführt, um neben der breiteren Druckverteilung auch höhere Maximaldrücke zu erreichen. Das Oberflächensignal entspricht dem in Wasser abgestrahlten Signal. Bei der Verwendung der Linsen müssen daher die Amplitudenverluste ausgeglichen werden, die bei der Übertragung vom Wandler (Epoxid) ins Wasser auftreten. Für die Simulationen mit den Linsen wird das Oberflächensignal durch den Transmissionskoeffizienten von Epoxid in Wasser (0,67) geteilt.

Zur Bewertung der Linsen wurden die resultierenden Schallfeldparameter bestimmt und die Eignung der Linsen für das in dieser Studie verwendete Stoßwellengerät wurde beurteilt. Es wurden die Maximaldruckverteilung und die Fokusdruckkurven ermittelt. Die Formveränderung der Maximaldruckverteilung wurde anhand der -6dB-Zone bewertet. Dieser Parameter ist jedoch relativ und hängt vom maximalen Spitzendruck ab. Daher wurden auch die 4MPa- und 5MPa-Zonen bestimmt. Zusätzlich wurde die übertragene Energie bei Intensitätsstufe I1 ausgewertet. Dazu wurde jeweils die akustische Fokusebene definiert. Diese entspricht der xy-Ebene, die den

akustischen Fokuspunkt der jeweiligen Einstellung enthält. Bei der Fokusvergrößerungslinse wird die Energie auf ein größeres Volumen verteilt, was zu einem flachen Profil der maximalen Spitzendrücke in axialer Richtung und zu keinem eindeutigen Fokuspunkt führt. Daher wurde in diesem Fall die Fokusebene als die Ebene definiert, in der die Querschnittsfläche der 4MPa-Zone am größten ist. Die Simulationsergebnisse wurden mit in vitro gemessenen Schallfeldern verglichen.

Die Ergebnisse der Schallfeldsimulation in Form der Maximaldruckverteilung wurden genutzt, um die allgemeine Formänderung und Größe der -6dB-Zone, sowie der 4MPa- und 5MPa-Zone hinter den unterschiedlichen Linsen in der jeweiligen akustischen Fokusebene zu evaluieren. Simulationen bieten den Vorteil gegenüber Messungen, dass eine Betrachtung des gesamten Schallfelds mit ausreichender Auflösung möglich ist und nicht nur einzelne Messlinien analysiert werden. So konnte beurteilt werden, ob die verwendeten Linsen für das in dieser Studie verwendete Stoßwellengerät geeignet sind. Zusätzlich wurde die Energieverteilung hinter den Linsen mit der ohne Linsen verglichen.

Schallfeldmessung in vitro

Die Schallfeldmessungen wurden in dem in Kapitel 4.1.2 beschriebenen Prüfstand bei $T = 19,95 \pm 0,35 \text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Die Linsen wurden mit einem PolyJet-Drucker (Eden 350V, Stratasys Ltd., Eden Prairie, MN, USA) mit einer Schichtdicke von $15 \text{ }\mu\text{m}$ hergestellt und auf den Wandler aufgesetzt. Eine Bearbeitung der Oberfläche der Linsen wurde im Nachgang nicht vorgenommen. Die Ankopplung zwischen dem Wandler und den Linsen erfolgte mittels Wasser. Zur Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurde die Bandbreite des Hydrophons entsprechend den maximalen Druckamplituden der Signale eingestellt: 2 MHz für Spitzendrücke um 5 MPa, 20 MHz für Spitzendrücke um 10 MPa und 100 MHz für höhere Druckamplituden, sodass auch Nichtlinearitäten aufgezeichnet werden konnten.

Die Messungen mit der Fokusverschiebungslinse wurden bei Intensitätsstufe I1 (2600 V Ladespannung) und Intensitätsstufe I20 (6400 V Ladespannung) durchgeführt. Die Fokusvergrößerungslinse und die Linienfokuslinse führen zu einer breiteren Verteilung der Energie über das gesamte Schallfeld und das Signal-Rausch-Verhältnis ist bei Intensitätsstufe I1 nicht ausreichend. Daher wurden die Druckmessungen für diese beiden Linsen nur bei der Intensitätsstufe I20 durchgeführt.

Die räumliche Auflösung und die Anzahl der gemessenen Signale pro Position wurden so hoch wie möglich gewählt, aber gleichzeitig niedrig genug, um Messungen mit und ohne Linsen am

gleichen Tag zu ermöglichen. Für jede Linse wurde die Verteilung der Messpositionen in Abhängigkeit von ihrer Geometrie und dem Zielschallfeld angepasst (Tabelle 5.3).

Tabelle 5.3: Messpositionen sortiert nach Form der Linse.

	Fokusverschiebung	Fokusvergrößerung	Linienfokus
Messlinie axial ($x=0, y=0$)			
z-Achse	-20 mm bis +30 mm	-	-
Schrittweite	1 mm	-	-
Messlinie radial (akust. Fokusebene)			
x-Achse	-	± 15 mm	± 30 mm
y-Achse	-	± 15 mm	± 20 mm
Schrittweite	-	1 mm	1 mm (außen), 0,5 mm (innen, ± 2 mm um den Fokus)
Messebene radial (akust. Fokusebene)			
Breite x-Richtung	-	± 9 mm	0 mm bis 20 mm
Breite y-Richtung	-	± 9 mm	± 5 mm
Schrittweite	-	1 mm	1 mm
n Signale / Position	10	5	5

So wurde hinter der Linse zur Fokusverschiebung eine axiale Messlinie aufgenommen, während hinter der Linse zur Fokusvergrößerung und für den Linienfokus radiale Linien gemessen wurden. Der ohne die Linsen im Wasser ermittelte akustische Fokus wurde als Ursprung definiert. Die Messungen wurden in der jeweiligen akustischen Fokusebene (radiale Richtung) oder auf der Bündelachse (axiale Richtung) durchgeführt und mit Messungen in Wasser (I1 und I20) verglichen. Für den Vergleich zwischen Simulation und Messung wurden Messebenen in der zuvor definierten akustischen Fokusebene für die Linse zur Fokusvergrößerung und für den Linienfokus aufgenommen. Über alle beschriebenen Messpositionen wurde die Maximaldruckverteilung bestimmt. Anschließend wurden alle Druck-Zeit-Kurven tiefpassgefiltert, um klarere Abbildungen zu erstellen.

Optimierung

Die Linsenberechnung wurde im Anschluss optimiert. Die Optimierungsansätze wurden am Beispiel der Linse zur Fokusvergrößerung untersucht, da diese die komplexeste der drei untersuchten Formen darstellt. Im ersten Schritt wurde die Auslegung der Linsengeometrie angepasst. Aufgrund der gekrümmten Form des Wandlers wurde die Dicke der Linse an jeder Stelle in Normalenrichtung zur Oberfläche des Wandlers, anstatt wie zuvor in z-Richtung entlang der Ausbreitungsachse, berechnet. Zusätzlich wurde zunächst eine kontinuierliche

Linsenoberfläche berechnet und diese lediglich für die Schallfeldsimulationen diskretisiert. Dies ermöglicht eine glattere Oberfläche bei der Herstellung der Linsen.

Im Anschluss wurde untersucht, wie die Größe der Linse das Zielschallfeld beeinflusst. Dazu wurde die in Normalenrichtung berechnete Linse so vergrößert, dass ihre äußere Kante nicht mehr direkt mit dem Wandler abschließen, sondern der Durchmesser der Linse dem 1,3-Fachen des Durchmessers der Wandlerapertur entspricht (Abbildung 5.7).

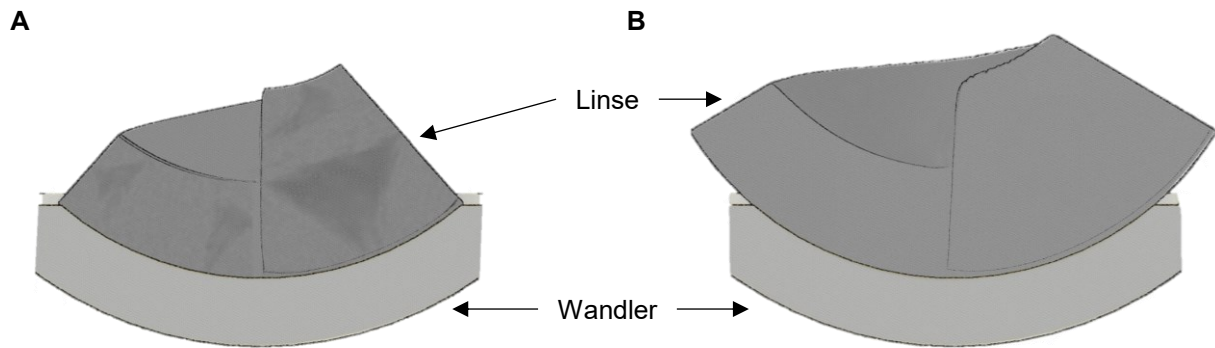


Abbildung 5.7: Vergleich unterschiedlicher Größen der Linsen: Linsendurchmesser entspricht der Wandlerapertur (A) und Linsendurchmesser entspricht dem 1,3-Fachen der Wandlerapertur (B).

Dadurch kann sich ein größerer Teil des Schallfeldes und somit auch die Randbeugungswelle, welche an der äußeren Kante des Wandlers entsteht, in der Linse ausbreiten. Der Einfluss aller Änderungen wurde anhand von Schallfeldsimulationen untersucht.

5.1.2 Ergebnisse

Iterative Acoustic Field Propagator

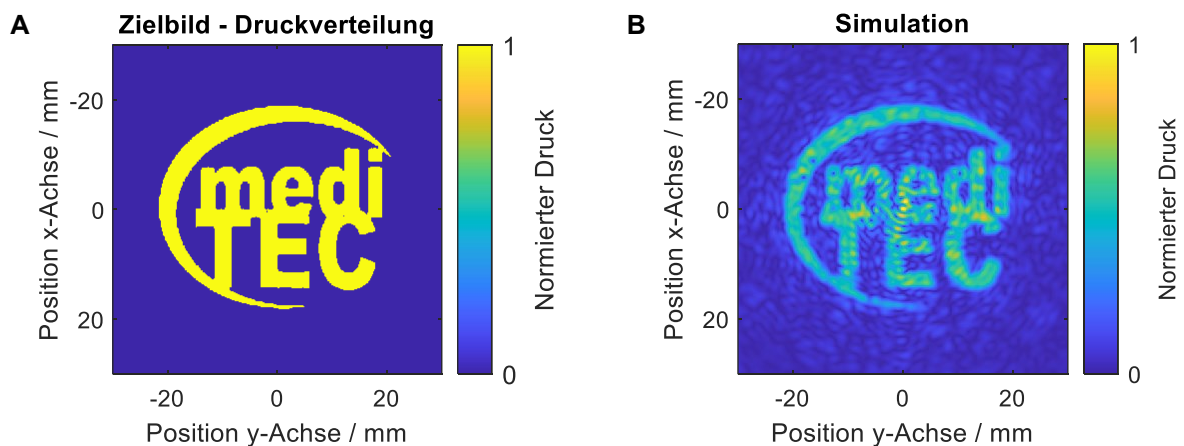


Abbildung 5.8: Vergleich des Zielbildes (A) mit der erzeugten Maximaldruckverteilung in der Zielebene (B).

Mit der IAFP lassen sich komplexe Druckverteilungen erzielen und die Phasenverschiebung an der Oberfläche von gekrümmten Wandlern bestimmen. Die Maximaldruckverteilung in der Zielebene, die mit einer kontinuierlichen Welle von 1,1 MHz simuliert wurde, bildet das angestrebte Zielbild deutlich ab (Abbildung 5.8). Dieses Ergebnis der IAFP ist vergleichbar mit dem der IASA-Methode [Randad et al. 2019b].

Evaluation der Zielbilder

Die Schallfeldsimulationen zur Evaluation der Zielbilder zeigten, dass die Fokusposition im Vergleich zu dem Referenzschallfeld ohne Linse (Abbildung 5.9, B) durch die Linse zur Fokusverschiebung um 10 mm in axialer Richtung von dem Wandler weg verschoben wurde (Abbildung 5.9, C). Dies wurde durch ein Zielbild in Punktform und die Verschiebung der Zielebene um 10 mm erreicht (Abbildung 5.9, A).

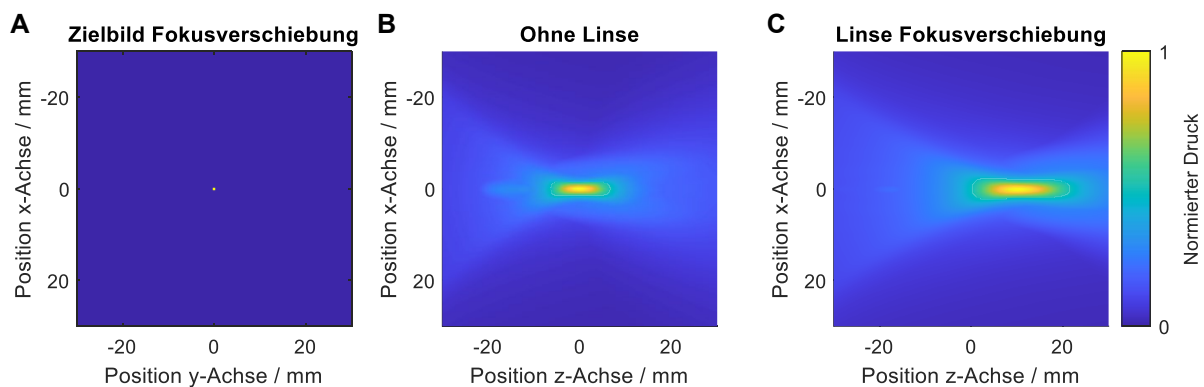


Abbildung 5.9: Axiale Fokusverschiebung: Zielbild bei $z = 10$ mm (A), simulierte Maximaldruckverteilung ohne Linse (B) und mit Linse (C).

Bei der Fokusvergrößerung zeigten die simulierten Schallfelder Unterschiede zwischen den Zielbildern in Form der gefüllten Kreise (Abbildung 5.10, A) und der Ringe (Abbildung 5.10, B). Die gefüllten Kreise führen zu symmetrischen Lösungen und guter Übereinstimmung zwischen der simulierten Maximaldruckverteilung und dem Zielbild in der Zielebene (Abbildung 5.10, D), aber die Ebene mit dem akustischen Fokus wurde hinter die Zielebene verschoben. Daher wurde in der akustischen Fokusebene im Vergleich zu dem Referenzschallfeld (Abbildung 5.10, C) keine signifikante Vergrößerung des Fokus erreicht (Abbildung 5.10, F). Der gleiche Effekt wurde für die Ringe mit einem Radius zwischen 5 mm und 7 mm beobachtet. Für das Zielbild eines Rings mit einem Radius von 8 mm konvergierte die IAFP zu einer asymmetrischen Lösung. In der geometrischen und der akustischen Fokusebene hat die simulierte Druckverteilung die Form eines Rings, der nicht vollständig geschlossen ist (Abbildung 5.10, E,

G). Die Maximaldruckverteilung ist in dieser Ebene breiter als bei den Simulationen ohne Linse. Daher wurde diese Linsenform für die weitere Evaluation ausgewählt und hergestellt.

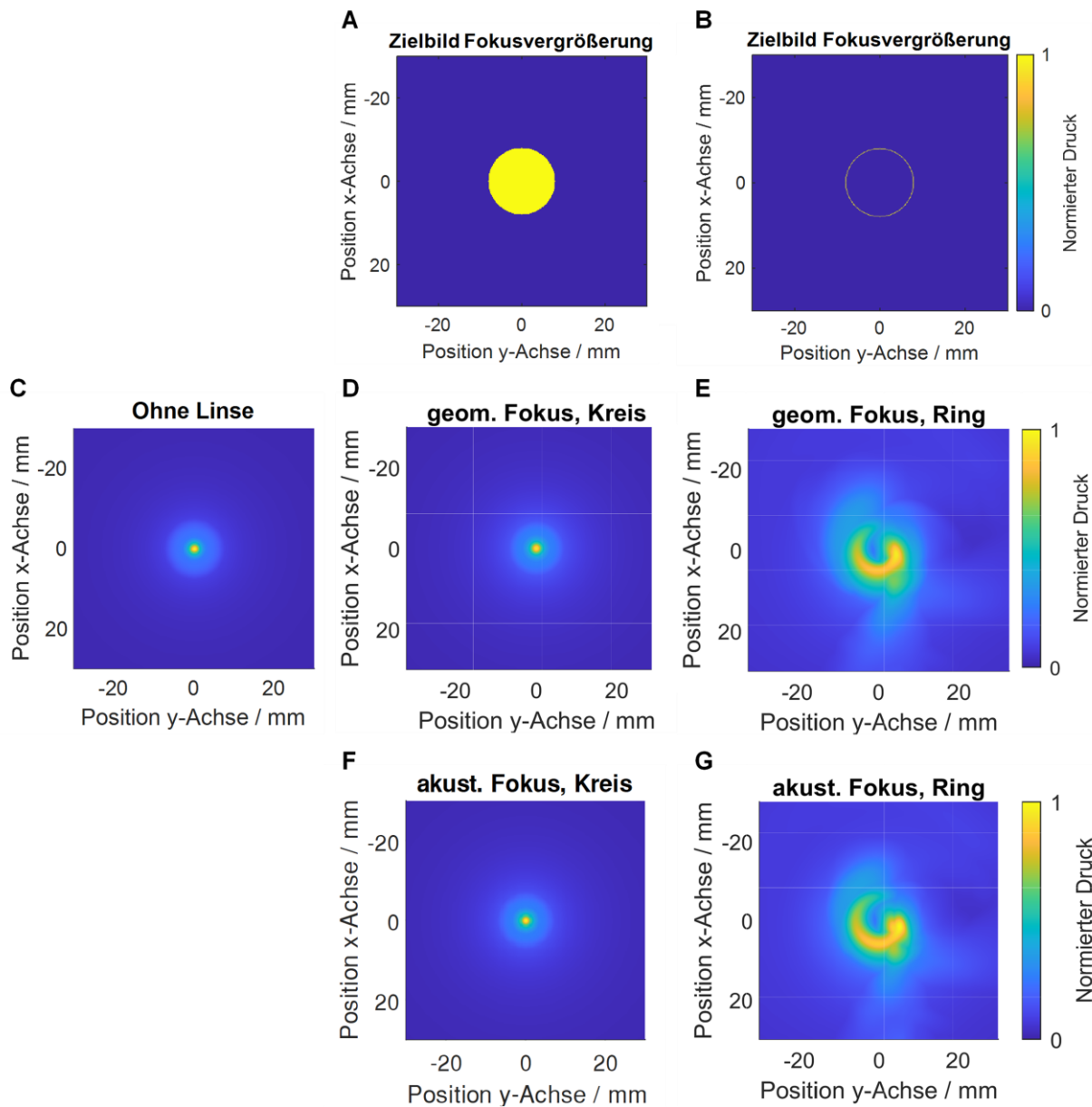


Abbildung 5.10: Fokusvergrößerung: Zielbilder (A, B) und simulierte Maximaldruckverteilung ohne Linse (C) und mit Linse in der geometrischen Fokusebene (D, E) und in der akustischen Fokusebene (F, G).

Der Einfluss des diskontinuierlichen Musters der Zielschallfelder wurde auch bei der Evaluation der Linienfokuslinse deutlich. Die kurzen kontinuierlichen Zielbilder (10 mm, 20 mm) führten zu einem eher punktförmigen Fokus und die langen (30 mm, 40 mm) kontinuierlichen Zielbilder (Abbildung 5.11, A) führten zu einer Linie in der Zielebene (Abbildung 5.11, D). In der akustischen Fokusebene war die Linie jedoch in y-Richtung stärker ausgeprägt als in x-Richtung (Abbildung 5.11, F). Das diskontinuierliche Zielbild (Abbildung 5.11, B) führte im geometrischen

und im akustischen Fokus zu einer linienförmigen Verteilung in x-Richtung (Abbildung 5.11, E, G). Allerdings ist in der Mitte der Linie weiterhin ein erhöhtes Druckmaximum sichtbar. Für die weitere Evaluation mittels Schallfeldsimulationen und -messungen wurde daher die Linse ausgewählt und hergestellt, die mit den diskontinuierlichen Zielbildern berechnet wurde.

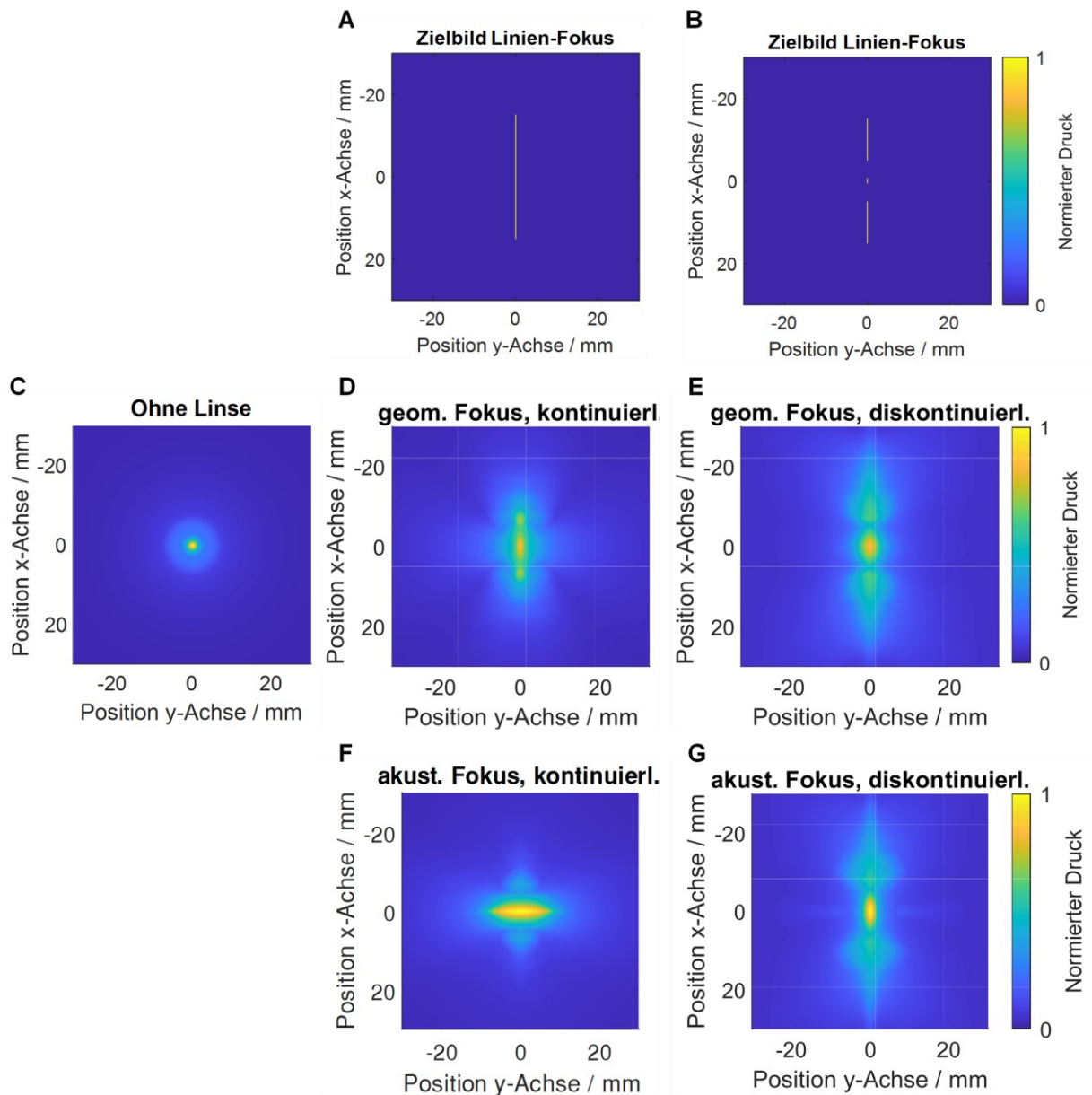


Abbildung 5.11: Linienfokus: Zielbilder (A, B) und simulierte Maximaldruckverteilung ohne Linse (C) und mit Linse in der geometrischen Fokusebene (D, E) und in der akustischen Fokusebene (F, G).

Schallfeldsimulation – Fokuszonzen und Energieverteilung

Anhand der Ergebnisse der Schallfeldsimulationen werden im Folgenden die Fokuszonzen und die Energieverteilung in der jeweiligen akustischen Fokusebene analysiert. Die -6dB-Zone ist

eine relative Größe. Durch ihre Abhängigkeit vom Maximaldruck und die Linearität der betrachteten Schallfelder ist ihre Fläche bei den Intensitätsstufen I1 und I20 gleichgroß. Die -6dB-Zone zeigt somit relative Änderungen der Schallfeldform auf, jedoch sind keine Rückschlüsse auf die Wirkung des Schallfeldes möglich. Daher wurden zusätzlich die 4MPa- und die 5MPa-Zone analysiert (Tabelle 5.4).

Tabelle 5.4: Größe der simulierten Fokuszonen in der jeweiligen akustischen Fokusebene.

Linse	Intensitäts-level	$p_{\max}$ / MPa	-6dB-Zone / mm ²	5MPa-Zone / mm ²	4MPa-Zone / mm ²
Ohne	I1	8,3	6,1	3,7	6,7
Fokus-verschiebung	I1	6,0	11,2	2,0	5,1
Fokus-vergrößerung	I1	2,2	165,0	-	-
	I20	5,3	165,0	3,2	49,0
Linienfokus	I1	2,8	48,0	-	-
	I20	6,8	48,0	10,0	21,0

Die **Fokusverschiebungslinse** bewirkte eine axiale Verschiebung des akustischen Fokus um 10 mm vom Wandler weg, wodurch sich die maximale Eindringtiefe auf 43,65 mm erhöhte. In der akustischen Fokusebene änderte sich die Kreisform der Fokuszonen nicht (Abbildung 5.12, B). Im Vergleich zum Schallfeld ohne die Linsen wurde die Fläche der -6dB-Zone in der akustischen Fokusebene durch die Linse vergrößert. Die Vergrößerung resultierte aus der Defokussierung, die auch mit einer Verringerung des Maximaldrucks einherging. Dieser Effekt war bei der Fokusverschiebungslinse aufgrund der Geometrie unvermeidlich.

Die Position der akustischen Fokusebene wurde durch die **Fokusvergrößerungslinse** um 4,75 mm in axialer Richtung zum Wandler hin verschoben. Durch die Dicke der Linse ergibt sich somit eine maximale Eindringtiefe von 8,9 mm. Hinter der Fokusvergrößerungslinse nahm die Fläche der -6dB-Zone in der akustischen Fokusebene gegenüber dem Schallfeld ohne die Linse um den Faktor 27,5 zu. Durch diese gezielte Defokussierung des Schallfeldes wurde der positive Spitzendruck reduziert. Die Fokuszonen bildeten keine geschlossenen Ringe, sondern waren zu einer Seite geöffnet (Abbildung 5.12, C). Aufgrund des reduzierten Maximaldrucks konnten die 4MPa- und die 5MPa-Zone bei Intensität I1 hinter der Fokusvergrößerungslinse nicht bestimmt werden. Bei Intensität I20 war die 4MPa-Zone mit der Linse siebenmal größer als ohne Linse bei Intensität I1, während der Maximaldruck mit der Linse geringer war. Dies zeigt auch, dass die Maximaldruckverteilung mit der Linse abgeflacht und über einen größeren Bereich verteilt wurde.

Die **Linienfokuslinse** verschob den Fokus um 5 mm vom Wandler weg. Dadurch ergibt sich für die Linienfokuslinse eine maximale Eindringtiefe von 28,4 mm. Auch durch die Linienfokuslinse

wurde die Energie auf eine breitere Fläche verteilt und so die -6dB-Zone in der akustischen Fokusebene vergrößert. Durch diese Defokussierung nahm der Maximaldruck ab. Die Fokuszonon der Linienfokuslinse waren in x-Richtung deutlich länger als in y-Richtung (Abbildung 5.12, D). Im Vergleich zum Schallfeld ohne Linse vergrößerten sich die Abmessungen der -6dB-Zone in der jeweiligen akustischen Fokusebene durch die Linienfokuslinse in x-Richtung von 2,8 mm auf 22,2 mm und in y-Richtung von 2,8 mm auf 3,8 mm. Die 4MPa- und die 5MPa-Zone konnten bei Intensität I1 hinter der Linienfokuslinse nicht bestimmt werden, da der Maximaldruck unterhalb der Grenzwerte lag.

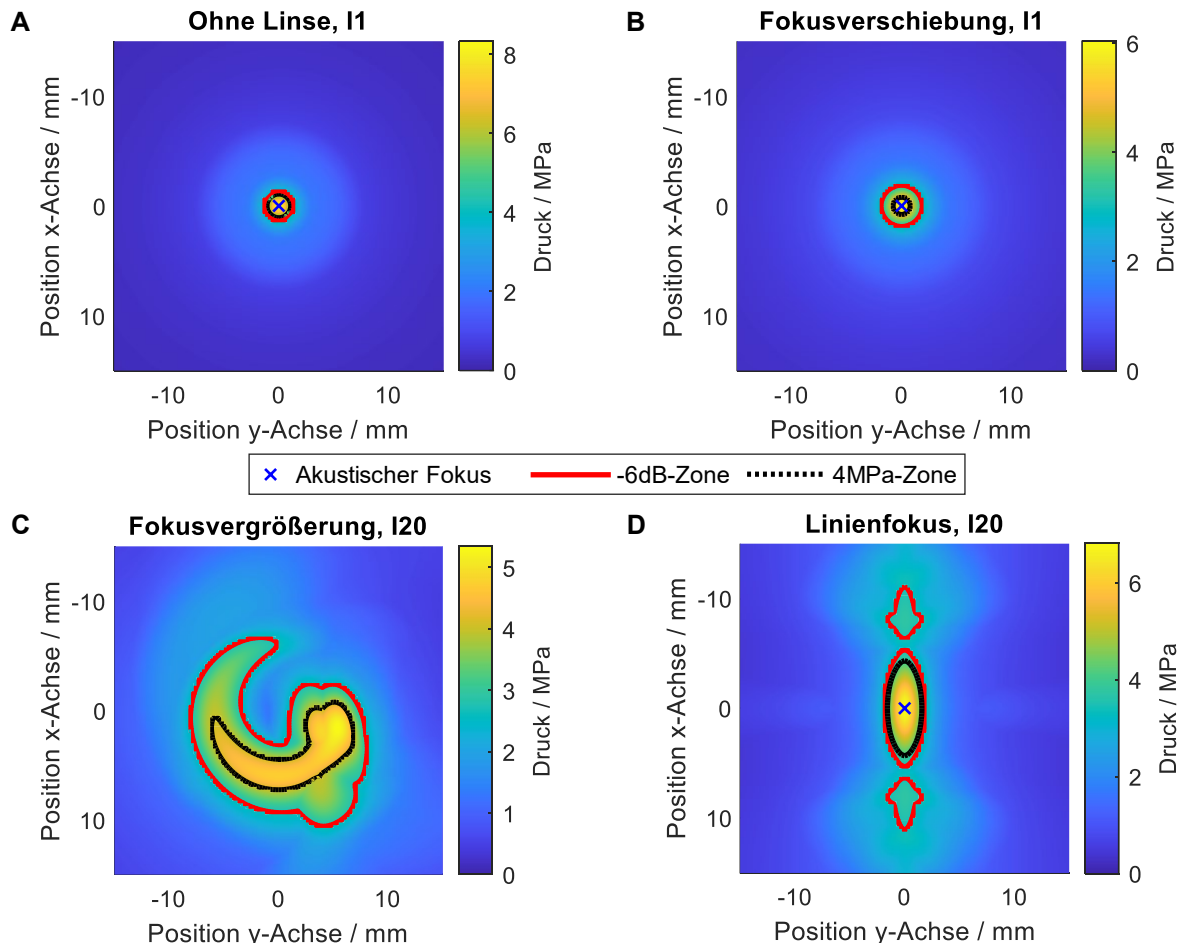


Abbildung 5.12: Simulierte Maximaldruckverteilung mit Fokuszonon in der akustischen Fokusebene: ohne Linse (A) und hinter den unterschiedlichen Linsen (B-D).

Die Energie wurde in der geometrischen Fokusebene des Wandlers und den jeweiligen akustischen Fokusebenen der unterschiedlichen Einstellungen untersucht, um mögliche Verluste durch die Linse und die Verteilung der Energie über das gesamte Schallfeld zu beurteilen. Die Auswertung der Energieverteilung in der geometrischen Fokusebene des Wandlers ohne Linse zeigt, dass bei allen drei Linsen 80 % bis 90 % der Energie durch die

Linse übertragen wurde und diese Ebene erreichte (Tabelle 5.5). Im relevanten Bereich der jeweiligen akustischen Fokusebene wurden noch 64 % bis 77 % der ursprünglich erreichten Energie erreicht.

Tabelle 5.5: Berechnete Energie bei Intensität I1 in der geometrischen Fokusebene des Wandlers und in der jeweiligen akustischen Fokusebene.

Linse	Energie / mJ	
	Geometrische Fokusebene (95x95 mm ²)	Akustische Fokusebene (30x30 mm ²)
Ohne	3,53	3,06
Fokusverschiebung	2,84 (80 %)	2,35 (77 %)
Fokusvergrößerung	3,12 (88 %)	2,16 (71 %)
Linienfokus	3,19 (90 %)	1,96 (64 %)

Schallfeldmessung in vitro

Die im akustischen Fokus gemessenen und gefilterten Druckkurven stimmten in Bezug auf Maximaldruck, Minimaldruck und allgemeine Form gut mit den simulierten Druckkurven überein (Abbildung 5.13).

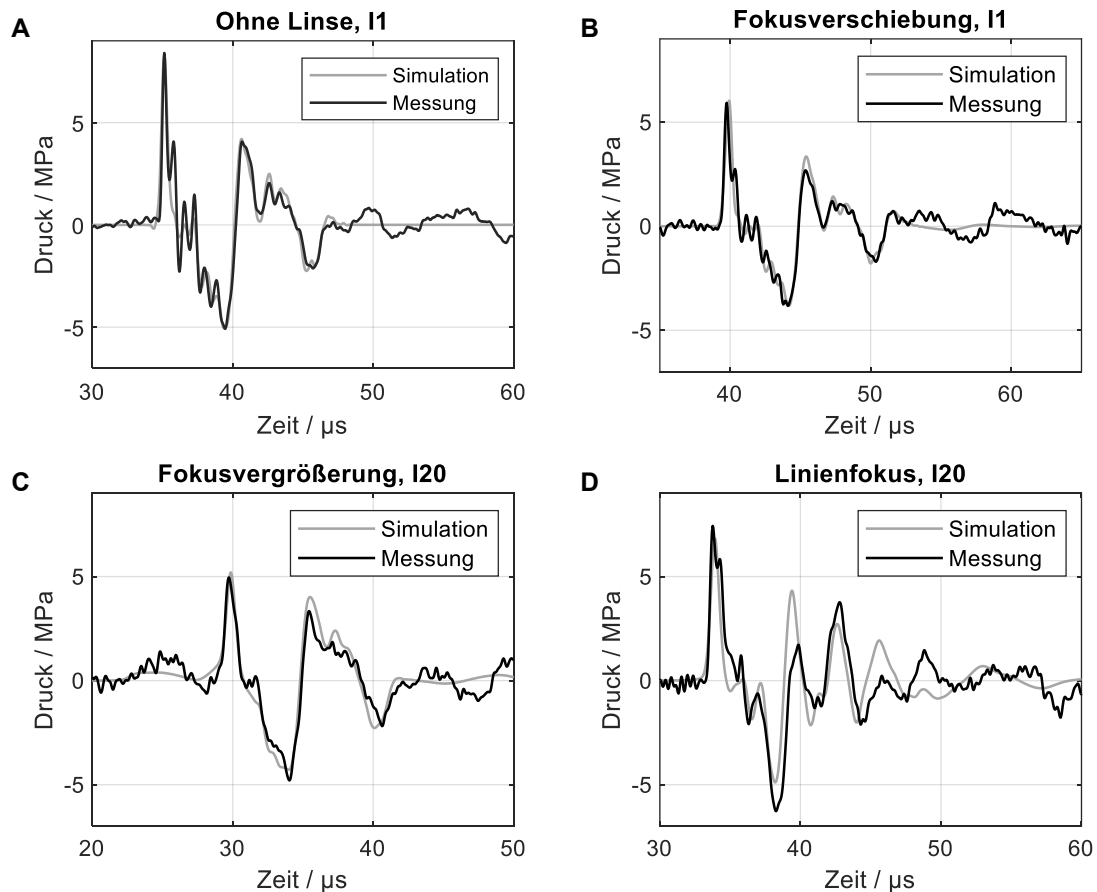


Abbildung 5.13: Simulierte und gemessene Druckkurven im akustischen Fokus ohne Linse (A) und hinter den unterschiedlichen Linsen (B-D).

Auch die in vitro gemessenen Maximaldruckverteilungen auf den Messlinien zeigten eine gute Übereinstimmung mit den simulierten Schallfeldern. Allerdings lagen die gemessenen Maximaldrücke tendenziell etwas über den simulierten Werten (Abbildung 5.14). Dies war insbesondere bei niedrigen Druckamplituden zu beobachten.

Bei der **Fokusverschiebungslinse** war die allgemeine Form der Druckkurve mit der Referenzkurve ohne Linse vergleichbar (Abbildung 5.13, A, B), die Druckamplitude wurde jedoch verringert. Hinter der Linse wurde bei Intensität I20 ein maximaler Spitzendruck von 23,1 MPa erreicht. Bei den Messungen mit der Linse lag der akustische Fokus wie in der Simulation 10 mm hinter dem Ursprung (Abbildung 5.14).

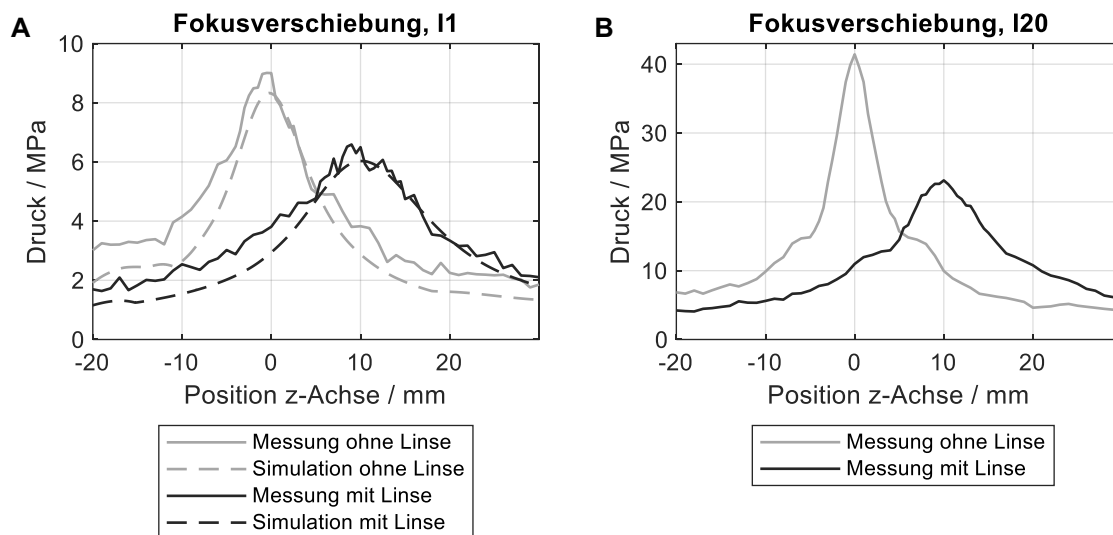


Abbildung 5.14: Maximaldruckverteilungen auf der Bündelachse ohne und mit Linse zur Fokusverschiebung bei Intensität I1 (A) und Intensität I20 (B).

Die **Fokusvergrößerungslinse** erzeugte durch das Prinzip der Phasenverschiebung nicht nur Veränderungen in der räumlichen Schallausbreitung. Auch der Druck-Zeit-Verlauf wich durch die Veränderte Überlagerung leicht von der ursprünglichen Wellenform ab (Abbildung 5.13, A, C). Die Fokusvergrößerungslinse reduzierte den maximalen Spitzendruck am deutlichsten. Die radiale Maximaldruckverteilung war breiter gestreut als ohne Linse (Abbildung 5.15).

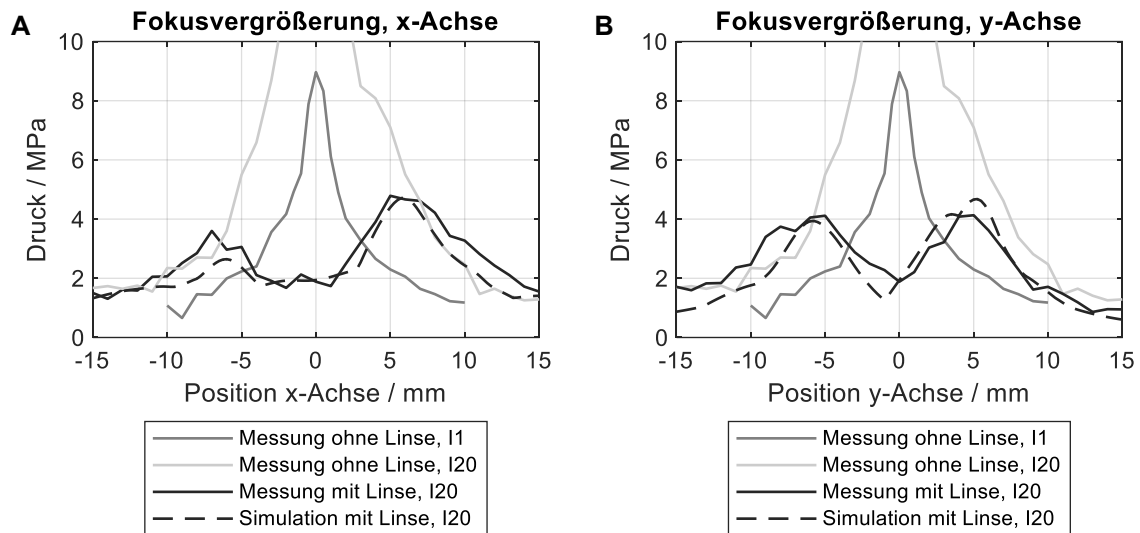


Abbildung 5.15: Maximaldruckverteilungen in der Fokusebene ohne und mit Linse zur Fokusvergrößerung.

Mit der Linse lagen die Spitzenwerte 5 mm neben der Bündelachse. Das gemessene und das simulierte Schallfeld stimmen gut überein. In der Fokusebene zeigte die gemessene wie auch die simulierte Maximaldruckverteilung mit der Fokusvergrößerungslinse einen nicht durchgängigen Ring mit einer Öffnung in negativer x-Richtung (Abbildung 5.16).

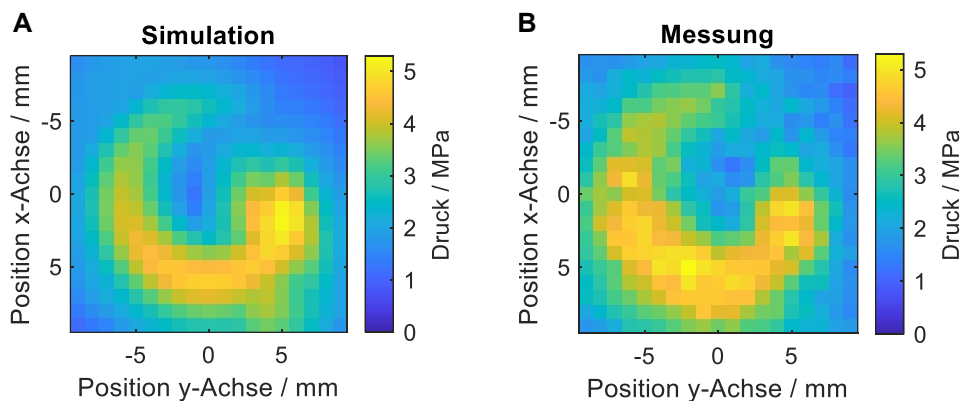


Abbildung 5.16: Simulierte (A) und gemessene (B) Maximaldruckverteilung in der Fokusebene mit Fokusvergrößerungslinse.

Auch hinter der **Linienfokuslinse** wichen die Wellenformen aufgrund des genutzten Prinzips der Phasenverschiebung leicht von der ursprünglichen Wellenform ab (Abbildung 5.13, A, D). Mit der Linse war die gemessene Maximaldruckverteilung in x-Richtung deutlich breiter als in y-Richtung oder bei den Referenzmessungen ohne Linse (Abbildung 5.17).

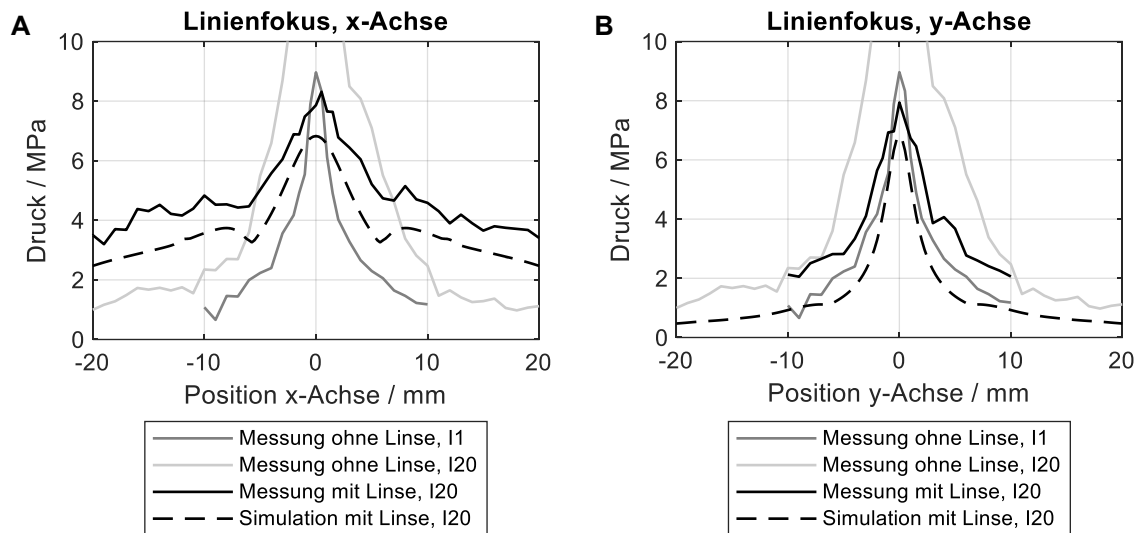


Abbildung 5.17: Maximaldruckverteilungen in der Fokusebene ohne und mit Linienlinse.

Dennoch war in der Mitte eine Druckspitze zu erkennen. In der Fokusebene war sowohl die simulierte als auch die gemessene Maximaldruckverteilung in x-Richtung linienförmig (Abbildung 5.18). Der gemessene Spitzendruck war etwas höher als der simulierte.

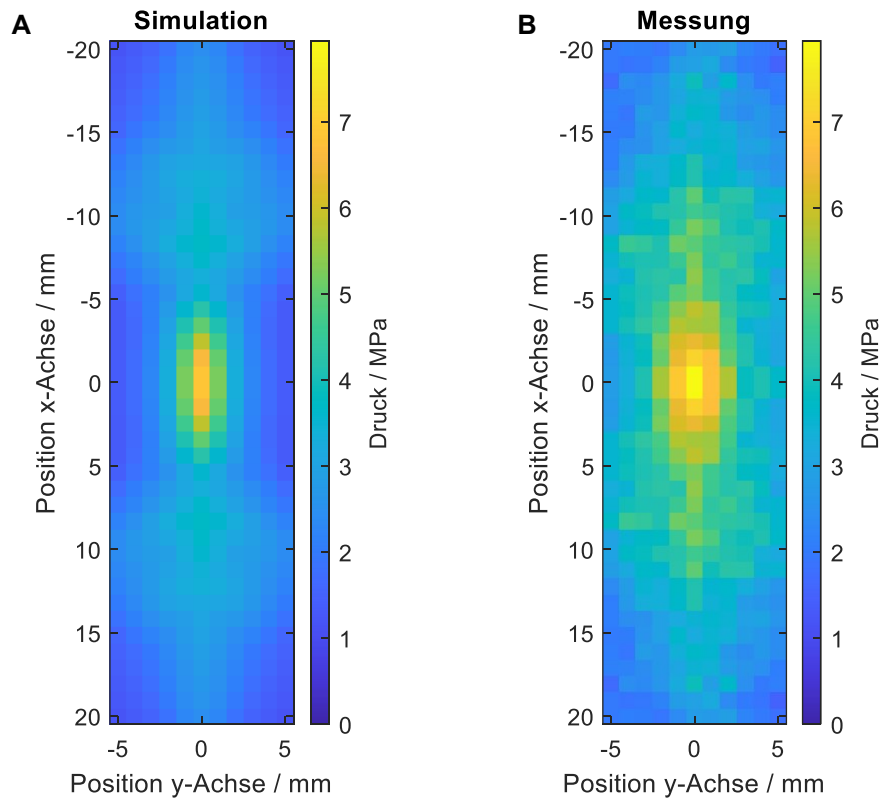


Abbildung 5.18: Simulierten (A) und gemessene (B) Maximaldruckverteilung in der Fokusebene mit Linienlinse, gespiegelt bei x=0.

Optimierung

Die Ausgabe der Linsenoberfläche in kontinuierlichen Punkten anstelle der diskretisierten Form ermöglicht die Fertigung der Linsen mit einer glatteren Oberfläche. Die Oberfläche wird im Gegensatz zu der diskretisierten Form nicht mehr von der Gitterweite der IAFP (125 μm), sondern von der Schichtdicke des Fertigungsverfahrens (15 μm) bestimmt. Dadurch sind bei der Ankopplung der Linse weniger Lufteinschlüsse zu erwarten. Die Höhe der Linse wurde durch die Berechnung in Normalenrichtung um 0,05 mm auf eine Gesamthöhe von 34,8 mm und durch die zusätzliche Vergrößerung des Durchmessers auf eine Gesamthöhe von 39,1 mm erhöht. Dadurch wurde auch die maximale Eindringtiefe zusätzlich verringert. Der in der Schallfeldsimulation erreichte Maximaldruck blieb mit 5,6 MPa bei beiden optimierten Linsen im Vergleich zu 5,4 MPa bei der ursprünglichen Linse nahezu gleich. Auch die generelle Form des Schallfelds war vergleichbar (Abbildung 5.19).

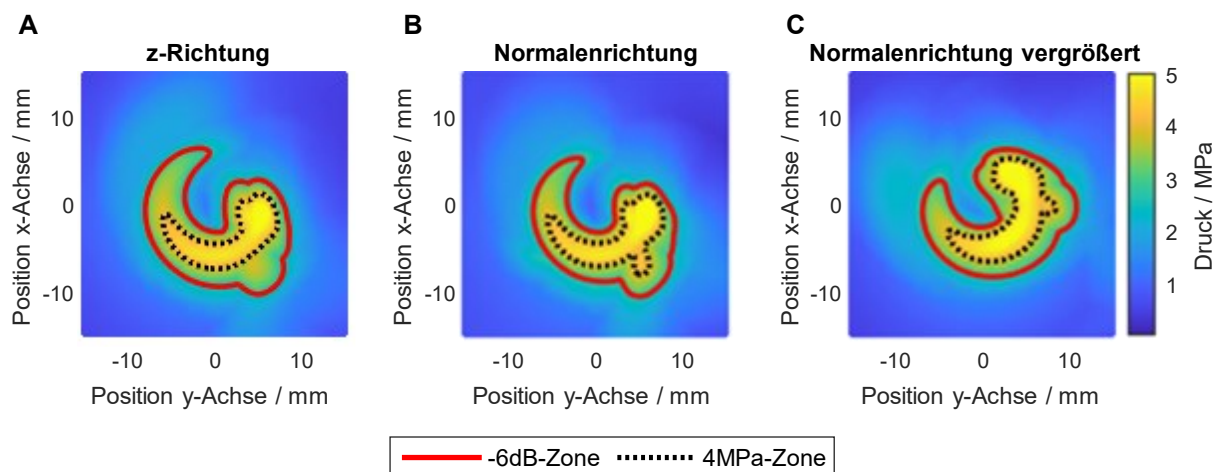


Abbildung 5.19: Simulierte Maximaldruckverteilung in der Ebene mit der größten 4MPa-Zone hinter verschiedenen Linsen: berechnet in z-Richtung (A), in Normalenrichtung (B) und in Normalenrichtung mit vergrößertem Durchmesser (C).

Durch die Optimierungen wurden jedoch Veränderungen in der Größe der Fokuszonen bewirkt. So betrug die maximale Fläche der 4MPa-Zone ohne Optimierung 49 mm² und nach der Berechnung in Normalenrichtung und der Vergrößerung des Linsendurchmessers 60 mm². Die xy-Ebene mit der größten 4MPa-Zone war dabei wie mit der vorherigen Linse auch um 4,75 mm vom geometrischen Fokus in Richtung des Wandlers verschoben. Ohne Vergrößerung des Linsendurchmessers hatte die 4MPa-Zone der in Normalenrichtung berechneten Linse eine Fläche von 51 mm². Die xy-Ebene mit der größten 4MPa-Zone war dabei um 8,5 mm vom geometrischen Fokus in Richtung des Wandlers verschoben. Auch nach der Optimierung stellten weder die 4MPa- noch die -6dB-Zone einen vollständigen Kreis dar.

5.1.3 Diskussion und Fazit

Iterative Acoustic Field Propagator

Die Verifizierung der IAFP-Methode mit einem kontinuierlichen 1,1-MHz-Eingangssignal zeigte vergleichbare Ergebnisse mit der IASA-Methode [Randad et al. 2019b]. Der Vorteil der IAFP ist, dass die Druck- und Phasenverteilung im gesamten 3D-Schallfeld berechnet wird. Daher kann die IAFP-Methode genutzt werden, um Linsen für gekrümmte Wandler zu entwerfen. Sie ermöglicht die Verwendung beliebiger Zielbilder oder Volumina. Die Qualität der mit der IAFP-Methode erzielten Lösung hängt von den Randbedingungen ab, wie dem Oberflächensignal des Wandlers und der Definition des Zielbildes. Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Phase Brechung und Beugung an den Grenzflächen der Linse nicht berücksichtigt werden. Die Phasenberechnung der IAFP beruht auf kontinuierlichen Wellen mit einer einzelnen Arbeitsfrequenz. Sie eignet sich daher gut für gekrümmte HIFU-Wandler. Die Übertragbarkeit auf gekrümmte Stoßwellenwandler wird im Folgenden bewertet.

Zielbilder

Die Auswertung der Zielbilder mit dem transienten Eingangssignal zeigte, dass die axiale Fokusverschiebung durch einfaches Verschieben der Zielebene in den gewünschten Abstand zum Wandler realisiert werden kann. Für die Veränderung der Schallfeldform in der Zielebene, wie zum Beispiel die Fokusvergrößerung oder die Bildung eines Linienfokus in radialer Richtung, sind diskontinuierliche Zielschallfelder besser geeignet. Insbesondere bei rotationssymmetrischen Zielschallfeldern, wie im Fall der Fokusvergrößerung, konvergierte die IAFP auch zu rotationssymmetrischen Lösungen. Dies hatte zur Folge, dass das Schallfeld in der Zielebene mit dem Kreis-Zielbild übereinstimmte, der akustische Fokus dann aber außerhalb der Zielebene lag. Dieser Effekt wurde auch für das IASA-Verfahren von Randad et al. beschrieben [Randad et al. 2019b]. Andere Linsendesignmethoden, wie die inverse Methode [Lalonde et al. 1993] und das ringförmige Linsendesign [Beard et al. 1982; Lele 1981], erzeugen ebenfalls sekundäre Fokuspunkte außerhalb der Zielebene. Durch die Festlegung eines ausreichend großen Radius des Rings im Zielschallfeld konnte dieser Effekt verhindert und eine asymmetrische Lösung für die Fokusvergrößerung erreicht werden. Auch bei anderen Methoden mit Phasenmodulation hat sich gezeigt, dass eine asymmetrische Lösung vorteilhaft ist, um sekundäre Fokuspunkte zu reduzieren, höhere Amplituden in der Zielebene zu begünstigen [Lalonde et al. 1993] und eine Fokusvergrößerung zu erreichen [Randad et al. 2020]. Randad et al. erzielten eine asymmetrische Lösung, indem sie ein asymmetrisches Zielschallfeld erzeugten, bei dem der Mittelpunkt von der Bündelachse weg verschoben war

[Randad et al. 2020]. Ein anderer Ansatz, um eine asymmetrische Lösung zu begünstigen und damit sekundäre Fokuspunkte zu reduzieren, ist die Änderung der Phase am Zielbild [Lalonde et al. 1993]. Diese Methode sollte ebenfalls für die IAFP evaluiert werden. Darüber hinaus sollte die Möglichkeit der Definition eines Zielvolumens oder mehrerer Zielebenen anstelle einer einzelnen Zielebene untersucht werden, was mit der IAFP ohne zusätzlichen Rechenaufwand möglich ist. Diese Methoden sollten auch für die Linienfokuslinse analysiert werden, ebenso wie ein anderes, diskontinuierliches Zielbild, um eine homogenere Verteilung des maximalen Drucks entlang der Linie zu erreichen.

Schallfeldsimulation und -messung

Die simulierten und gemessenen Druckkurven stimmen gut überein. Abweichungen sind darauf zurückzuführen, dass die Messungen des Fokussignals, das für die Bestimmung des Oberflächensignals verwendet wurde, an einem anderen Tag durchgeführt wurden als die Messungen für die Validierung der Linsen in vitro. Die beobachteten geringen Unterschiede der Druckkurven können durch leichte Abweichungen der Umgebungsbedingungen, sowie durch mögliche Abweichungen der Messposition im Submillimeter-Bereich bedingt sein. Bei den Maximaldruckverteilungen liegen die in vitro gemessenen Werte insbesondere bei niedrigen Druckamplituden aufgrund des Rauschens der gemessenen Signale leicht über den simulierten Werten.

Messungen und Simulationen mit der Fokusverschiebungslinse zeigen die gewünschte axiale Verschiebung von 10 mm vom Wandler weg. Dies führt bei gleichem Wandler zu größeren Eindringtiefen, die allerdings durch die Linsendicke wieder etwas reduziert werden. So konnte die maximale Eindringtiefe von 35 mm ohne Linse auf 44 mm mit Linse erhöht werden. In Zukunft können weitere Verschiebungen der Fokusposition untersucht werden.

Die Fokusvergrößerungslinse schafft eine breitere Fokuszone mit einem zuvor stark fokussierten Wandler. Bislang ist nicht klar, ob bei der ESWT ein kleinerer oder ein breiterer Fokus erwünscht ist. Daher ist es von Vorteil, wenn die Schallfeldparameter durch Anbringen einer Linse angepasst werden können. Dies bietet auch die Möglichkeit, den Einfluss unterschiedlicher Schallfeldformen auf die erzielten Effekte in vivo zu erforschen. Die Auswertung der Fokuszonenebenen hat eine homogenere Druckverteilung im Vergleich zu dem Referenzschallfeld ohne Linse ergeben, da die Linse die Fläche der -6dB-Zone in der Fokusebene um den Faktor 27,5 vergrößert und gleichzeitig den Maximaldruck reduziert. Es ist zu beachten, dass die -6dB-Zone ein relativer Parameter ist. Der Ring in der Fokuszone ist nicht vollständig geschlossen. Ein möglicher Grund für die Abweichungen von dem Zielschallfeld ist

die Brechung, welche bei der hier gewählten Methode zur Auslegung der Linse bei der Phasenberechnung nicht berücksichtigt wird. Es sollte zusätzlich untersucht werden, ob die Lücke im Ring durch das Design einer dünneren Linse mit geringerer Dämpfung oder durch die Verwendung eines Oberflächensignals mit einer größeren Anzahl an Schwingungen geschlossen werden kann. Ein länger schwingendes Signal kann von Vorteil sein, da die Methode der Linsenberechnung auf einer kontinuierlichen Welle mit einer einzelnen Arbeitsfrequenz basiert. Das Schallfeld bildet sich bei Linsen mit Phasenverschiebung in der Fokusebene sukzessive wie ein Wirbel um die Achse aus. Die Vergleichbarkeit der Auswirkungen eines gleichzeitig und eines zeitlich versetzt geformten Schallfeldes sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Die Linienfokuslinse verlängert den Fokus in radialer Richtung. Durch die Verwendung eines größeren Wandlers kann die Länge der Fokuszone und die Energiedichte in Zukunft weiter erhöht werden. In zukünftigen Arbeiten sollte untersucht werden, ob die Druckspitze in der Mitte der Linie durch Veränderung der Zielbilder verringert werden kann.

Die Auswertung der Energie zeigte, dass diese hinter allen drei Linsen im Vergleich zum Schallfeld ohne Linse weiter verteilt ist. Simulationen hinter der Linse ergaben eine Schallübertragung von 80 % bis 90 % durch die Linse im Vergleich zu Simulationen in Wasser. Dies ist vergleichbar mit in der Literatur beschriebenen Linsen, welche jedoch für CW und andere Wandlergeometrien ausgelegt wurden. Für diese werden Übertragungswerte von 76 % bis 84 % [Fjield et al. 1997] und 87 % [Divkovic et al. 2006] angegeben, die durch Messungen der Schallstrahlungskraft ermittelt wurden. Insgesamt haben die Simulationen und in vitro Messungen gezeigt, dass es möglich ist, das Schallfeld eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers mit Phasenverschiebungslinsen zu verändern. Daher könnten diese Linsen zur Anpassung des Schallfeldes für die ESWT verwendet werden.

Optimierung

Durch die kontinuierliche Berechnung der Linse werden Kanten in den Oberflächen vermieden und somit die Entstehung von Luftblasen an diesen Kanten verhindert. Dadurch ist die Linse in Zukunft einfacher anzukoppeln und Reflektionen durch Lufteinschlüsse werden vermieden. Durch die Änderung der Linsenberechnung in Normalenrichtung bleiben die Gesamthöhe der Linse und auch die Eindringtiefe nahezu gleich. Bei der Vergrößerung der Linse wird die maximale Eindringtiefe im Vergleich zu der ursprünglichen Linse um 4,35 mm verringert. Somit ist bei der Auslegung der Linse abzuwägen, ob zugunsten einer Fokusvergrößerung auf die größere Eindringtiefe verzichtet werden kann. Eine andere Lösung ist die Verwendung eines

Wandlers mit einer größeren Eindringtiefe in Kombination mit der Linse zur Fokusvergrößerung. Während die kleinere in Normalenrichtung berechnete Linse keine Vergrößerung der Fokuszonen im Vergleich zur ursprünglichen Linse bewirkt, wird die 4MPa-Zone durch die größere in Normalenrichtung berechnete Linse um 22,4 % vergrößert. Dies zeigt, dass auch der am Rande des Wandlers erzeugte Druck inklusive der Randbeugungswelle wesentlich zu dem Schallfeld beiträgt. Trotz der Optimierung der Fokuszone, konnte in der Maximaldruckverteilung kein vollständig geschlossener Ring erzeugt werden. Somit kann die Linse verwendet werden, um die Fokuszone dieses Stoßwellenwandlers zu vergrößern, aber bessere Ergebnisse sind mit länger schwingenden Signalen zu erwarten. Das Schallfeld hinter den optimierten Linsen wurde bisher anhand von Simulationen untersucht, es wurden jedoch noch keine Schallfeldmessungen durchgeführt. Aufgrund der guten Übereinstimmung der Simulationen und der Messungen hinter den in z-Richtung berechneten Linsen ist zu erwarten, dass auch die Simulationsergebnisse der optimierten Linsen auf die in vitro Messungen übertragbar sind.

Fazit

Die IASA-Methode [Melde et al. 2016; Randad et al. 2019b] wurde so modifiziert, dass Linsen für sphärische Wandler entwickelt werden können. Mit der hier vorgestellten IAFP-Methode ist es möglich, komplexe Schallfelder zu erzeugen. Die Auslegung der Linse beruht dabei auf einem CW-Signal mit einer Arbeitsfrequenz. Die Linsen können jedoch nicht nur für FUS-Wandler, sondern auch für Stoßwellenwandler verwendet werden. In dieser Studie wurden Linsen für Stoßwellenwandler entwickelt, die keine kontinuierlichen Wellen mit einer Arbeitsfrequenz, sondern transiente Druckpulse erzeugen. Die Methode wurde für drei verschiedene Zielschallfelder implementiert: die axiale Verschiebung der Fokusposition weg vom Wandler, die Fokusvergrößerung in radialer Richtung und die Erzeugung eines linienförmigen Fokus in radialer Richtung mit dem punktfokussierten Wandler.

Während die axiale Verschiebung des Fokuspunktes in einem bestimmten Bereich ohne Einschränkungen möglich ist, bringen komplexere Zielschallfelder wie ein vergrößerter Fokus und ein Linienfokus Herausforderungen mit sich. Insbesondere die Bildung unerwünschter Sekundärfoki ist eine Einschränkung der vorgestellten Methode. Eine Verbesserung wurde durch die Verwendung diskontinuierlicher Muster als Zielbilder erreicht. Dennoch sollte in zukünftigen Arbeiten untersucht werden, ob eine bessere Kontrolle über das gesamte Schallfeld erreicht werden kann, indem die Asymmetrie stärker begünstigt wird oder indem Zielvolumina anstelle von Zielebenen eingeführt werden.

Die Schallfeldsimulationen zeigen eine hohe Übereinstimmung mit den Messungen. Daher können die Simulationen genutzt werden, um unterschiedliche Linsengeometrien zu bewerten. Durch die optimierte Berechnung der Linse in Normalenrichtung zu der Wandleroberfläche und eine Vergrößerung konnte das erzeugte Schallfeld dem Zielbild weiter angenähert werden. Die Auslegung der Linsen sollte auch in Zukunft auf diese Weise durchgeführt werden. Die optimierten Linsen ermöglichen durch ihre glatte Oberfläche eine einfacherer Integrierbarkeit in das bestehende System.

Die Simulationen und Messungen haben gezeigt, dass der auf der Phasenverschiebung basierende Ansatz die räumliche Schallfeldmodifikation von gekrümmten Wandlern mit transienten Oberflächensignalen ermöglicht. Die erreichbaren Zielschallfelder bei der Verwendung solch kurzer Signale sind im Vergleich zu der Verwendung kontinuierlicher Wellen stärker begrenzt. Die Wirkung der durch die Phasenverschiebung zeitlich versetzt aufgebauten Schallfelder sollte im Vergleich zu gleichzeitig gebildeten Schallfeldern ohne Phasenverschiebung analysiert werden. Außerdem sollte untersucht werden, ob länger schwingende Signale wie Burst Waves zu einer deutlicheren Übereinstimmung mit dem gewünschten Zielschallfeld führen.

5.2 Modellierung und Analyse des Schwingverhaltens

Das Schwingverhalten ergibt sich aus dem Zusammenspiel des piezoelektrischen Wandlers und dessen Ansteuerung. Zudem wird es von der an dem Wandler anliegenden Last, also dem Umgebungsmedium beeinflusst. Als Grundlage für die Modifikation der räumlichen Schallfeldparameter wird daher das bestehende System aus Ansteuerung und Wandler zunächst modelliert und validiert. Die Ergebnisse dienen als Basis für den Entwurf von Anpassungsschaltungen und für die Modifikation des Schwingverhaltens. So können bei Veränderungen der Ansteuerungselektronik Voruntersuchungen zur Bewertung von Konzepten sowie zur Abschätzung potenzieller Risiken durchgeführt werden. Im Anschluss wird das bestehende kommerzielle System aus Wandler und Standardansteuerung anhand von Simulationen und in vitro Messungen analysiert.

Elektrische Ersatzschaltbilder (ESB) bieten die Möglichkeit, piezoelektrische Wandler und deren Ansteuerung zu modellieren. Während Experimente sehr zeitaufwendig sein können, sind Simulationsmodelle nicht durch die Verfügbarkeit von einzelnen Komponenten oder die Anzahl der einstellbaren Parameter beschränkt. So können zum Beispiel ohne zeitlichen Mehraufwand

Messungen an jeder beliebigen Stelle des Modells durchgeführt und der Einfluss einzelner Parameter analysiert werden.

Abhängig von der Komplexität und den gewünschten Eingangs- und Ausgangsgrößen gibt es verschiedene Möglichkeiten für die Modellierung piezoelektrischer Elemente und Wandler anhand von ESBs. Mason entwickelte ein ESB für einen Dickenschwinger mit einem elektrischen und einem mechanischen Teil, welche über einen idealen Transformator gekoppelt sind [Mason 1939]. Auch das KLM-Modell von Krimholtz et al. hat einen elektrischen und einen mechanischen Anschluss [Krimholtz et al. 1970]. Je nach Anwendungsfall gibt es unterschiedliche Ansätze zur Erweiterung dieser Modelle [Lin et al. 2019; Meng & Lin 2019; Galliere et al. 2009]. Sowohl das Mason- als auch das KLM-Modell werden basierend auf der Geometrie und den Materialparametern erstellt. Somit können auch die Einflüsse der einzelnen Parameter untersucht und die Modelle für die Auslegung von Wandlern verwendet werden. Jedoch besteht auch die Notwendigkeit, dass diese Parameter bekannt sind oder zumindest abgeschätzt werden können. Außerdem können komplexe Wandlerdesigns eine Herausforderung darstellen.

Ein simplerer Ansatz ist das Butterworth-Van Dyke (BVD) Modell, welches ohne jegliche Material- und Geometrieparameter als Randbedingung aufgestellt werden kann [van Dyke 1928]. Es besteht aus rein elektrischen Elementen und dient zur Simulation einzelner Resonanzfrequenzen eines Wandlers. Die für die Modellierung verwendeten Resonanzfrequenzen können mit einer Analyse der Frequenzantwort bestimmt werden (Abbildung 5.20). Bei der Serienresonanz eines RLC-Glieds hat die Impedanz ein Minimum und bei der Parallelresonanz ein Maximum [Park & Choi 2020].

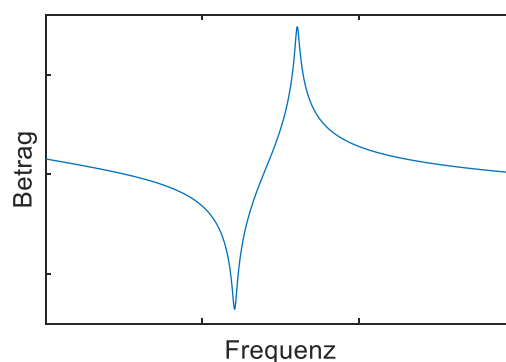


Abbildung 5.20: Beispiel der Impedanz in der Nähe einer Resonanzfrequenz.

Für eine einzelne Resonanzfrequenz umfasst das BVD-ESB ein RLC-Glied, welches das dynamische Verhalten abbildet, und einen parallelgeschalteten Kondensator für das statische

Verhalten (Abbildung 5.21, A). Durch das Parallelschalten weiterer RLC-Glieder werden dem Modell weitere Resonanzfrequenzen hinzugefügt (Abbildung 5.21, B) [van Dyke 1928]. Diese Modelle gelten für den unbelasteten Fall, wenn der Wandler zum Beispiel von Luft umgeben ist. Eine anliegende Oberflächenlast kann durch eine zusätzliche Induktivität und einen Widerstand in Reihe zu dem RLC-Glied modelliert werden (Abbildung 5.21, C) [Martin et al. 1993]. So kann zum Beispiel das Abstrahlverhalten in Wasser dargestellt werden.

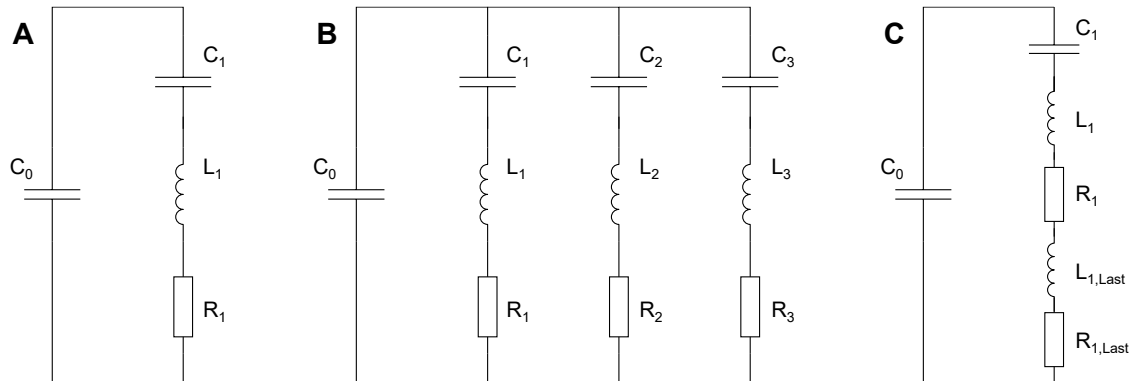


Abbildung 5.21: BVD-Modelle: Ursprüngliches Modell mit einer Resonanzfrequenz (A), mit mehreren Resonanzfrequenzen (B) und mit Oberflächenlast (C).

5.2.1 Material und Methoden

Modellierung des Wandlers

Alle Messungen und Simulationen wurden mit dem F07G3 Wandler durchgeführt. Für den Aufbau des Simulationsmodells wurde zunächst ein ESB des Wandlers erstellt. Dafür wurde das BVD Modell gewählt, da mit diesen Modellen auch bei komplexen Wandlerdesigns das elektrische Schwingverhalten abgeschätzt werden kann. Die vom Hersteller durchgeführte Impedanzanalyse des Wandlers in Wasser und Luft zeigt fünf Frequenzbereiche, anhand derer das elektrische ESB des Wandlers erstellt wurde (Abbildung 5.22, A). Diese Frequenzen haben einen potenziellen Einfluss auf die vom Wandler abgestrahlte Druckkurve, dem Oberflächensignal. Die Resonanzen bei höheren Frequenzen wurden nicht modelliert, da diese nur in geringem Maße in dem Frequenzspektrum des Oberflächensignals vertreten sind und ihr Einfluss auf das erzeugte Schallfeld daher als vernachlässigbar angenommen wird.

Die Werte der einzelnen Komponenten wurden mittels eines Rechenmodells des ESBs und Optimierung mit dem Levenberg-Marquardt-Algorithmus so angepasst, dass die Impedanzmessung des Wandlers anhand des Modells reproduziert werden kann. Die Werte für die Wasserlast wurden so ermittelt, dass sie den Unterschied zwischen den Impedanzmessungen an Luft und an Wasser darstellen. Das berechnete ESB des Wandlers

wurde mit MATLAB Simulink modelliert. Zur Validierung des Wandlermodells wurde eine Impedanzanalyse der Simulationsmodelle mit und ohne Wasserlast durchgeführt und das Ergebnis mit Impedanzmessungen des Wandlers verglichen.

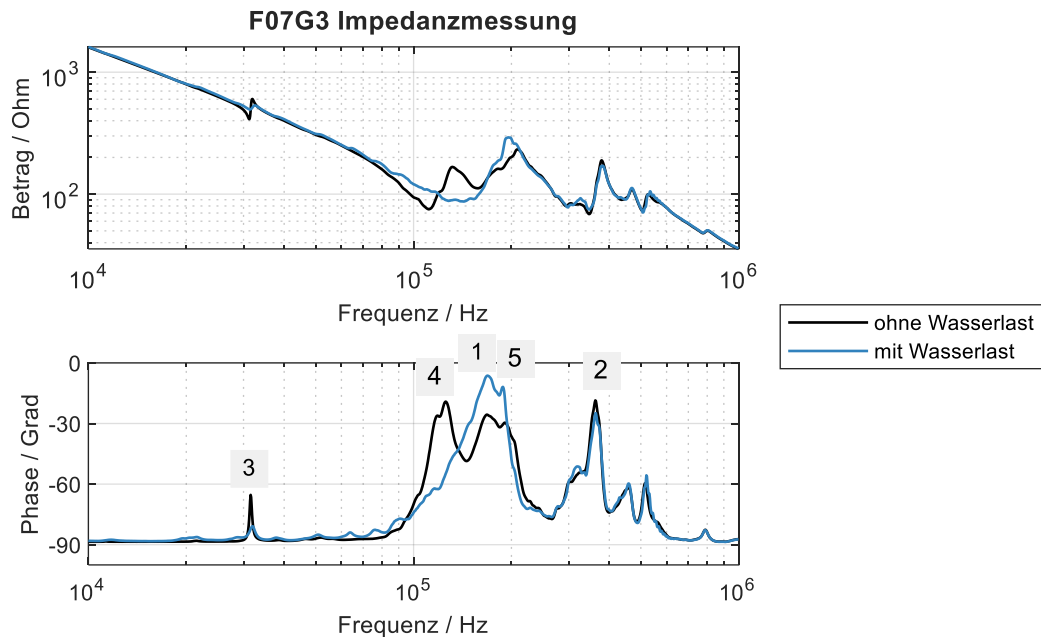


Abbildung 5.22: Frequenzgang des Wandlers gemessen ohne und mit Wasserlast mit eingezeichneten Resonanzen (1-5).

Modellierung der Ansteuerungseinheit

Der für die Simulation genutzte Schaltplan der Ansteuerungseinheit (Kapitel 4.1.1) umfasst einen Schalter, einen vorgeladenen Kondensator C_{An} (47 nF), sowie die Reihen- und Parallelwiderstände R_{ser} (7,4 Ohm) und R_{par} (240 Ohm) (Abbildung 5.23). Die Komponenten wurden für die Simulation als ideal angenommen und entsprechend in MATLAB Simulink abgebildet.

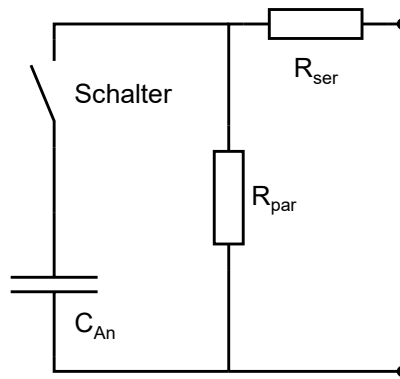


Abbildung 5.23: ESB der Ansteuerung.

Aufgrund der Komplexität des tatsächlichen Aufbaus der Ansteuerung mittels Kondensatorentladung wurde das Modell zunächst einzeln betrachtet und ohne den Wandler als Last mit Spannungsmessungen über den Parallelwiderstand R_{par} validiert. Dafür wurde ein Hochspannungstastkopf (P6015A, Tektronix Inc., Beaverton, OR, USA) verwendet. Die Simulationen und Messungen wurden bei drei verschiedenen Ladespannungen (2600 V, 3400 V, 6400 V) durchgeführt.

Validierung des Gesamtmodells

Zur Validierung des gesamten Simulationsmodells aus Wandler und Ansteuerung wurden Simulationen mit und ohne Wasserlast am Wandler durchgeführt und dabei die Wandlerspannung U_w ermittelt (Abbildung 5.24). Diese wurden mit den in Laborversuchen gemessenen Werten verglichen. Die Messungen wurden ebenfalls mit und ohne Wasserlast durchgeführt. Zusätzlich wurde das Drucksignal im geometrischen Fokus des Wandlers gemessen, wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben. Die Wassertemperatur lag bei 22,4 °C und die Messfrequenz des Hydrophons wurde bei allen Messungen auf 20 MHz eingestellt. Die Simulationen und Messungen wurden bei drei verschiedenen Ladespannungen durchgeführt (2600 V, 3400 V und 6400 V), um das Verhalten des Systems bei unterschiedlichen Intensitäten zu untersuchen. Die gewählten Ladespannungen entsprechen den Intensitätsstufen I1, I5 und I20 des kommerziellen Systems. Bei jeder Einstellung wurden fünf Druckkurven aufgenommen und im Anschluss gemittelt.

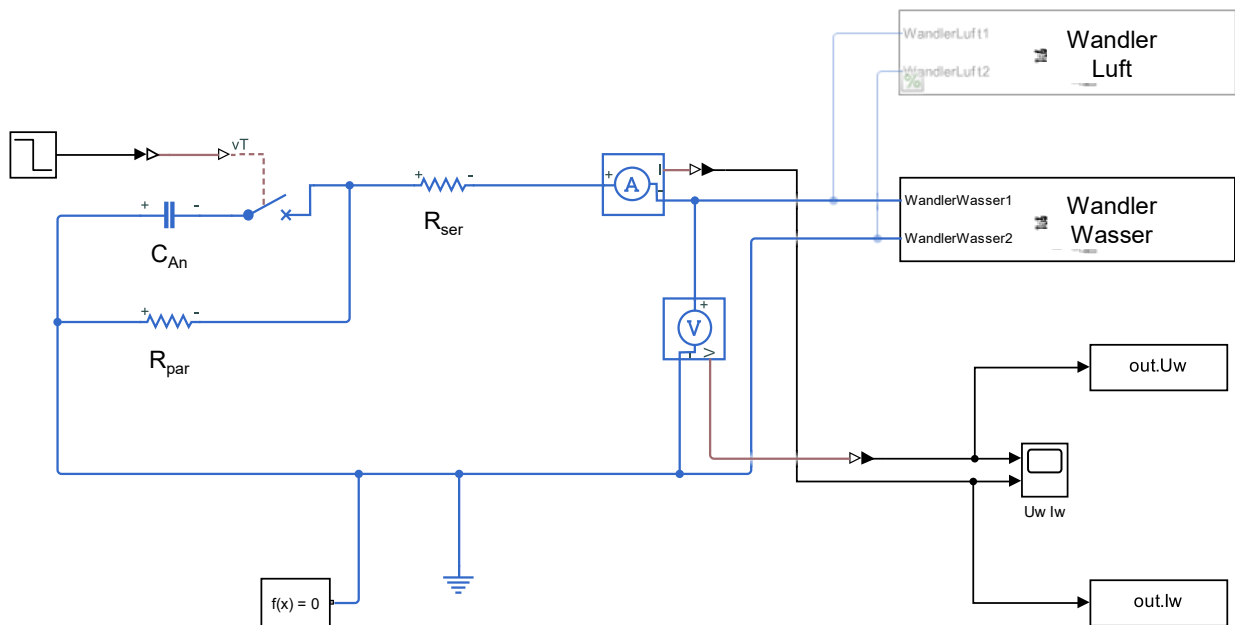


Abbildung 5.24: MATLAB Simulink Gesamtmodell aus Wandler und Ansteuerung.

Analyse des bestehenden Systems und charakteristische Frequenzen

Anhand des Simulationsmodells wurde ermittelt, wie der Energieumsatz auf die einzelnen Komponenten des Gesamtsystems aufgeteilt ist. Die Verteilung wurde anhand von Spannungsmessungen über den einzelnen Widerständen im Simulationsmodell berechnet. Dabei wurde die pro Puls in das System gegebene Energie anhand von Formel 5.1 und der Ladespannung abgeschätzt:

$$E = \frac{1}{2} * C_{An} * U_{max}^2 \quad 5.1$$

Zusätzlich wurden die im Fokus gemessenen Druckkurven anhand der Druckpulsparameter (Maximaldrücke, PII) charakterisiert und ihr zeitlicher Verlauf analysiert. Die charakteristischen Frequenzen wurden auf Grundlage der Impedanzmessung des Wandlers und des vom Wandler abgestrahlten Oberflächensignals ermittelt. Im Frequenzgang des Wandlers wurden die Frequenzen bestimmt, bei denen die Parallel- oder Serienresonanzen liegen. Um die Einflüsse der Ansteuerung ebenfalls zu berücksichtigen, wurde das Oberflächensignal wie in Kapitel 4.5.1 beschrieben bestimmt und dessen Frequenzanteile mit einer Fast-Fourier-Transformation (FFT) ermittelt.

5.2.2 Ergebnisse

Modellierung des Wandlers

Das resultierende ESB besteht aus fünf RLC-Gliedern inklusive Wasserlast und einem Strang, der das statische Verhalten des Wandlers abbildet (Abbildung 5.25, Tabelle 5.6). Die Resonanzen, die nah aneinander liegen (Abbildung 5.22), beeinflussen sich gegenseitig. Bei den Frequenzen, bei denen die Bode-Diagramme von Luft zu Wasser keine Veränderung zeigen, wurde die Lastinduktivität aus dem Modell entfernt und der Lastwiderstand auf null gesetzt.

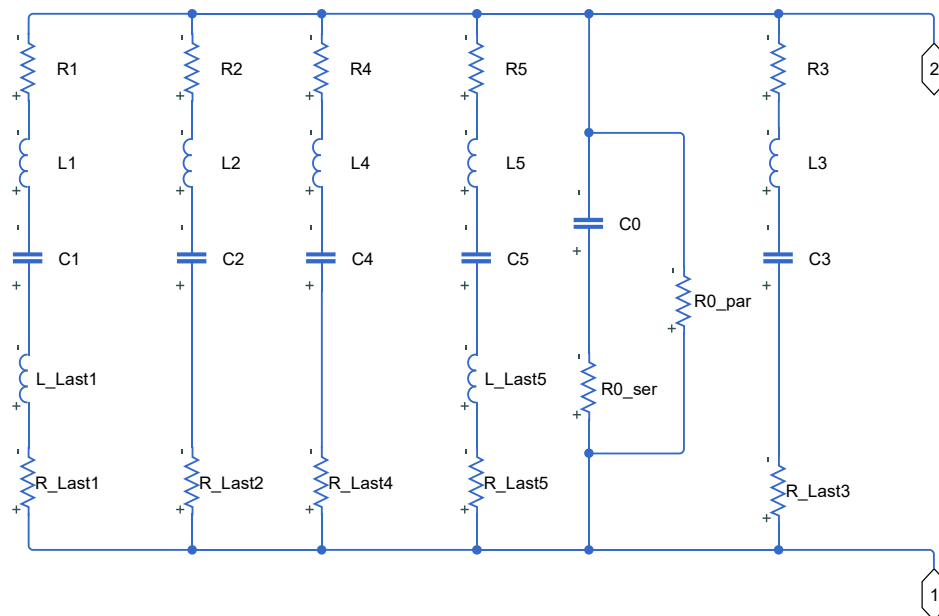


Abbildung 5.25: BVD ESB des Wandlers in MATLAB Simulink.

Tabelle 5.6: Werte der Komponenten des BVD-Modells. Die Widerstände (R) sind angegeben in Ohm, die Induktivitäten (L) in μH und die Kapazitäten (C) in nF.

Dynamische Komponenten														
R ₁	L ₁	C ₁	R ₂	L ₂	C ₂	R ₃	L ₃	C ₃	R ₄	L ₄	C ₄	R ₅	L ₅	C ₅
175	730	1,35	75	407	0,51	1294	262e3	0,10	94	779	2,46	380	1274	0,55
Zusatzkomponenten Wasserlast										Statische Komponenten				
R _{Last1}	L _{Last1}	R _{Last2}	R _{Last3}	R _{Last4}	R _{Last5}	L _{Last5}	C ₀	R _{0,ser}	R _{0,par}					
0	90	0	3000	300	0	500	5,1	1e9	0					

Der gemessene Frequenzgang des Wandlers ohne Wasserlast wird gut durch die Simulationsmodelle abgebildet, insbesondere bei den zuvor definierten Resonanzen (Abbildung 5.26, A). Während die gemessene Amplitude bei den Resonanzen von dem Modell mit Wasserlast annähernd reproduziert wird, sind beim Phasengang in dem Bereich vor und hinter

der Resonanz bei 196 kHz Abweichungen zwischen Modell und Messung zu erkennen (Abbildung 5.26, B).

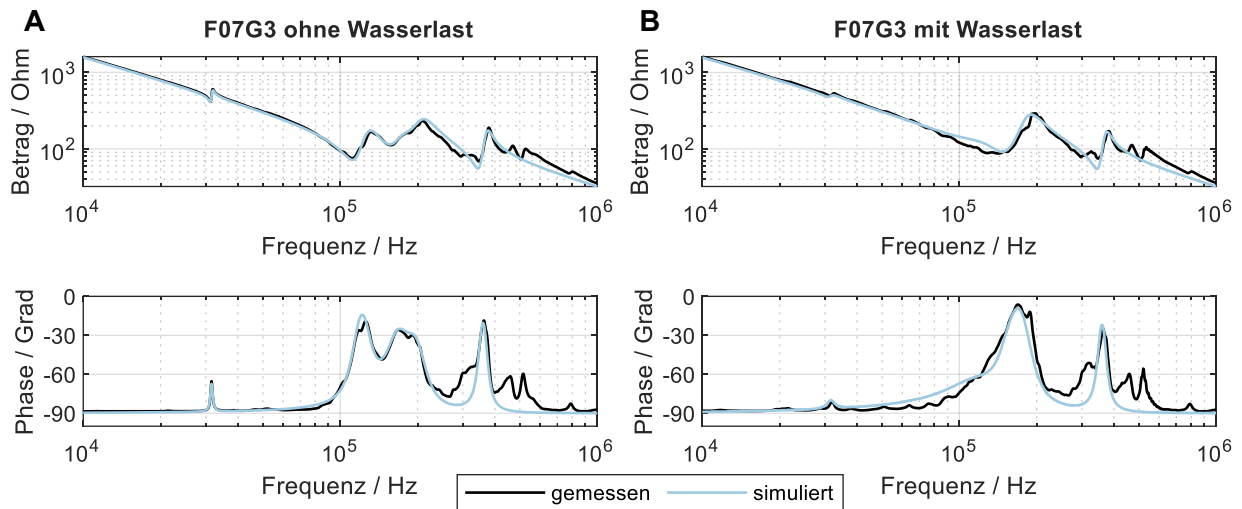


Abbildung 5.26: Vergleich des gemessenen und simulierten Frequenzgangs des Wandlers: ohne (A) und mit Wasserlast (B).

Modellierung der Ansteuerungseinheit

Die über den Parallelwiderstand R_{par} gemessene Spannung zeigte bei allen untersuchten Ladespannungen eine gute Übereinstimmung mit der simulierten Spannung, insbesondere im leicht fortgeschrittenen Bereich der Entladekurven (Abbildung 5.27). Die simulierte Spannungsspitze liegt oberhalb der gemessenen Maximalspannung, welche im Vergleich leicht gedämpft ist.

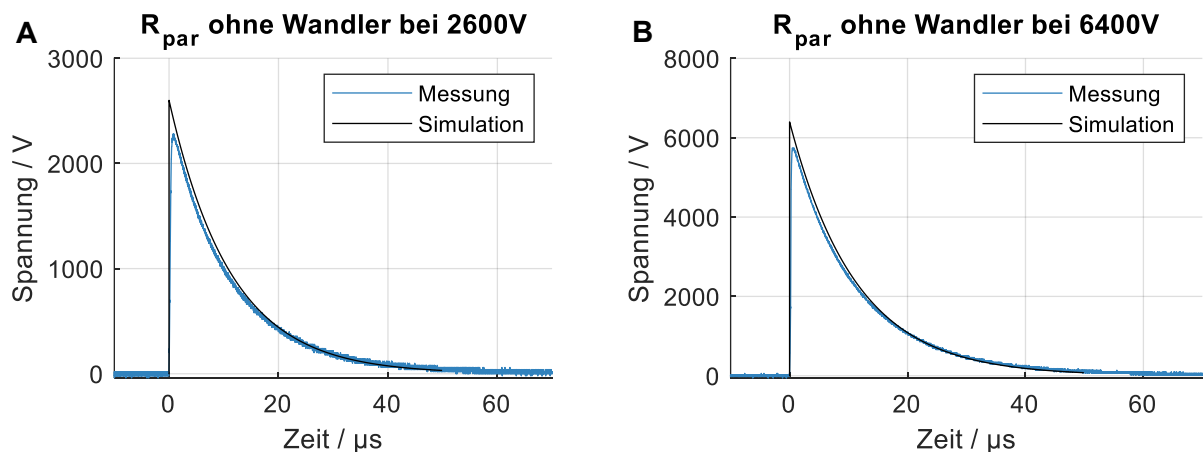


Abbildung 5.27: Simulierte und gemessene Spannung über R_{par} bei 2600 V (A) und 6400 V (B) Ladespannung.

Validierung des Gesamtmodells

Die Spitze der mit dem Gesamtmodell simulierten Wandlerspannung liegt bei allen Intensitätsstufen unter dem Maximum der gemessenen Wandlerspannung (Abbildung 5.28). Der allgemeine Verlauf der Kurven ist jedoch ähnlich. Nach ca. 5 μs weisen alle Kurven einen Knick auf. Dieser trat bei der Spannungsmessung über den Parallelwiderstand noch nicht auf. Im weiteren Verlauf wird die Messung der Wandlerspannung gut durch die Simulation abgebildet. Sie gleicht der Entladekurve eines Kondensators und zeigt keine deutlichen Schwingungen. Die Wasserlast hat weder in der Messung noch in der Simulation einen Einfluss auf die Wandlerspannung.

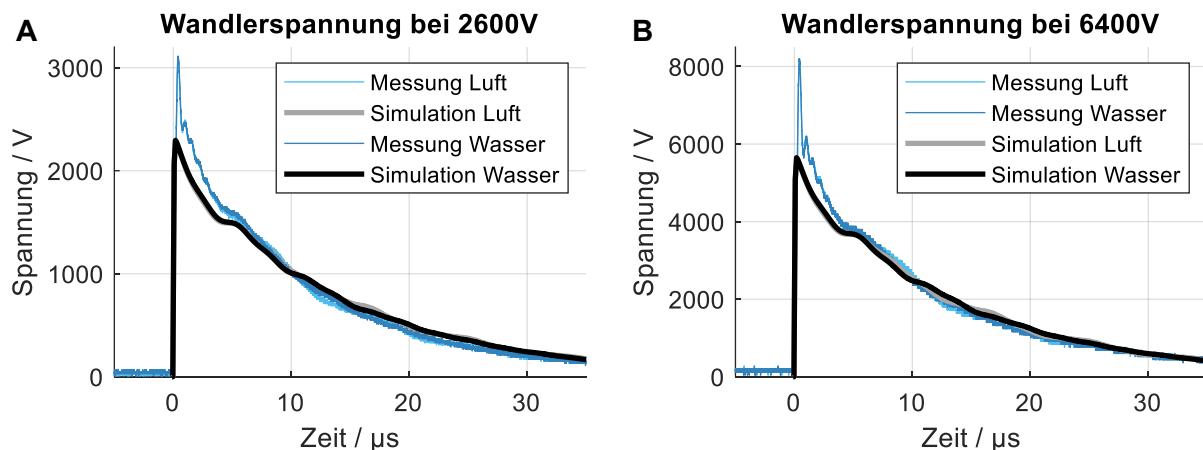


Abbildung 5.28: Simulierte und gemessene Wandlerspannung U_w bei 2600 V (A) und 6400 V (B) Ladespannung mit und ohne Wasserlast.

Analyse des bestehenden Systems und charakteristische Frequenzen

Die pro Puls in das System gegebene Energie liegt abhängig von der Ladespannung bei 160 mJ (2600 V), 270 mJ (3400 V) und 960 mJ (6400 V). Der in der Simulation als ideal angenommene Kondensator entlädt sich bei allen Intensitätsstufen zu 7 % über den Wandler, zu 10 % über den Serienwiderstand R_{ser} und zu 83 % über den Parallelwiderstand R_{par} (Abbildung 5.29, A). Somit steigt der gesamte Energieumsatz am Wandler mit steigender Ladespannung von 10 mJ (2600 V) auf 70 mJ (6400V) an (Abbildung 5.29, B).

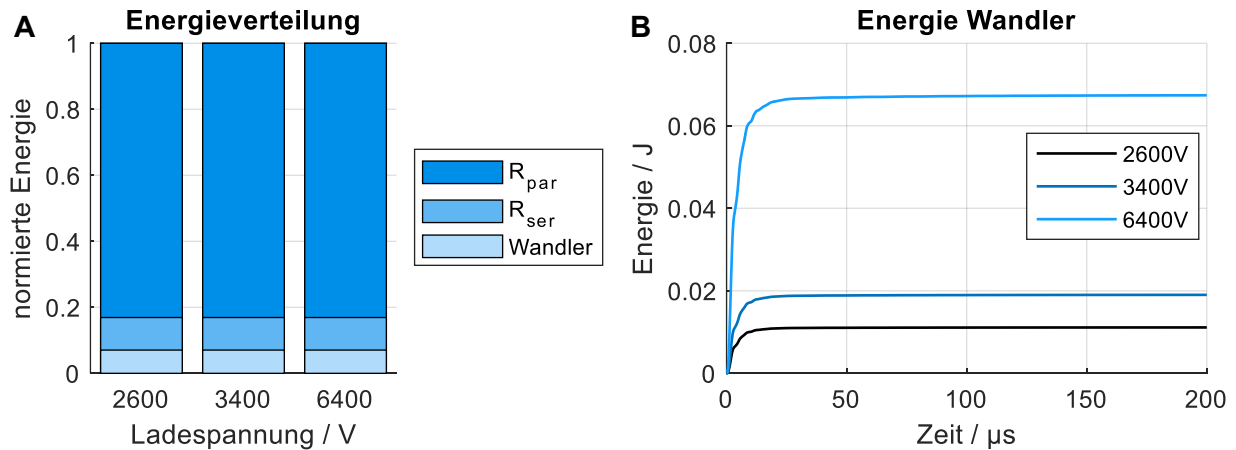


Abbildung 5.29: Verteilung des Energieumsatzes im Gesamtsystem (A) und Energieumsatz am Wandler (B).

Bei den Schallfeldmessungen mit der niedrigsten Ladespannung von 2600 V wurden Maximaldrücke von $p_{max} = 8,8$ MPa und $p_{min} = -5,5$ MPa, sowie ein PII von $0,047$ mJ/mm² erreicht. Mit steigender Intensität stiegen sowohl die positiven (11,5 MPa bei 3400 V und 30,4 MPa bei 6400 V) und negativen Spitzendrücke (-6,7 MPa bei 3400 V und -11,4 MPa bei 6400 V) als auch das PII ($0,082$ mJ/mm² bei 3400 V und $0,315$ mJ/mm² bei 6400 V). Im zeitlichen Verlauf des Fokusdrucks folgt auf eine Überdruckphase mit einem steilen Druckanstieg eine längere Unterdruckphase und eine erneute kurze positive Druckphase mit geringerer Amplitude (Abbildung 5.30). Die gesamte Kurve wird von einer Schwingung mit höherer Frequenz überlagert und schwingt schnell aus ($T_T = 9$ μs).

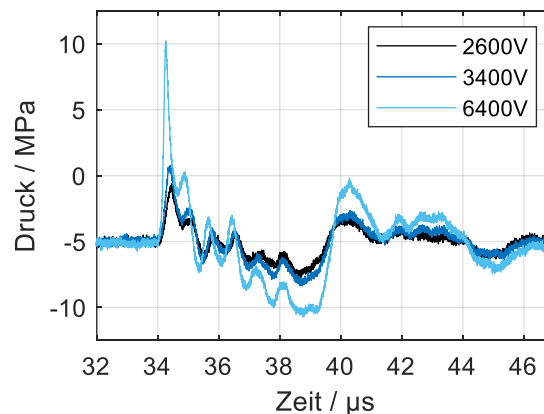


Abbildung 5.30: Druck im geometrischen Fokus bei unterschiedlichen Ladespannungen.

Der Frequenzgang des Wandlers weist mehrere charakteristische Frequenzen auf (Abbildung 5.31). Mit Wasserlast liegt eine Serienresonanz bei ca. 142 kHz und die zugehörige Parallelresonanz bei 196 kHz, während der Wandler ohne Wasserlast je zwei Serien- (111, 158 kHz) und Parallelresonanzen (132, 209 kHz) in diesem Bereich aufweist. Die erste

Resonanz in Luft bei 111 und 132 kHz ist durch die Wasserlast vollständig gedämpft und nicht mehr vorhanden. Daher sind diese Resonanzen der Dickenschwingung der Piezoelemente zuzuordnen. Die Radialresonanz verändert sich mit und ohne Wasserlast kaum. Mit Wasserlast liegt die radiale Serienresonanz bei 347 kHz und die radiale Parallelresonanz bei 381 kHz. Keine der Resonanzen ist jedoch so stark ausgeprägt, dass die Phase Nulldurchgänge aufweist.

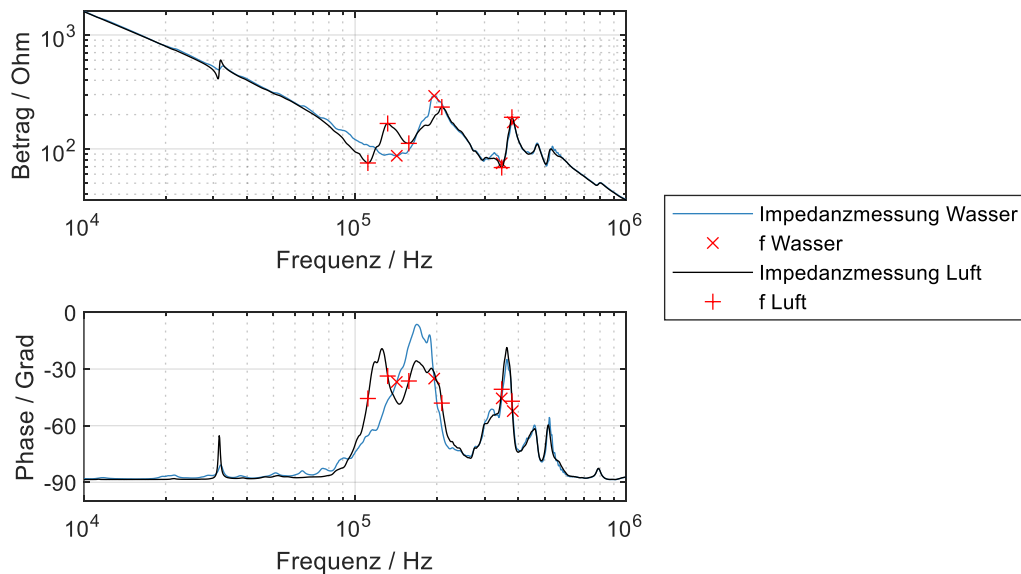


Abbildung 5.31: Charakteristischen Frequenzen(f) in der Impedanzmessung mit und ohne Wasserlast.

Die höchsten beiden Frequenzanteile des Oberflächensignals liegen bei 121 und 335 kHz (Abbildung 5.32). Allerdings sind aufgrund des breitbandigen Wandlers und der Anregung mittels Kondensatorentladung auch umliegende Frequenzen deutlich vertreten.

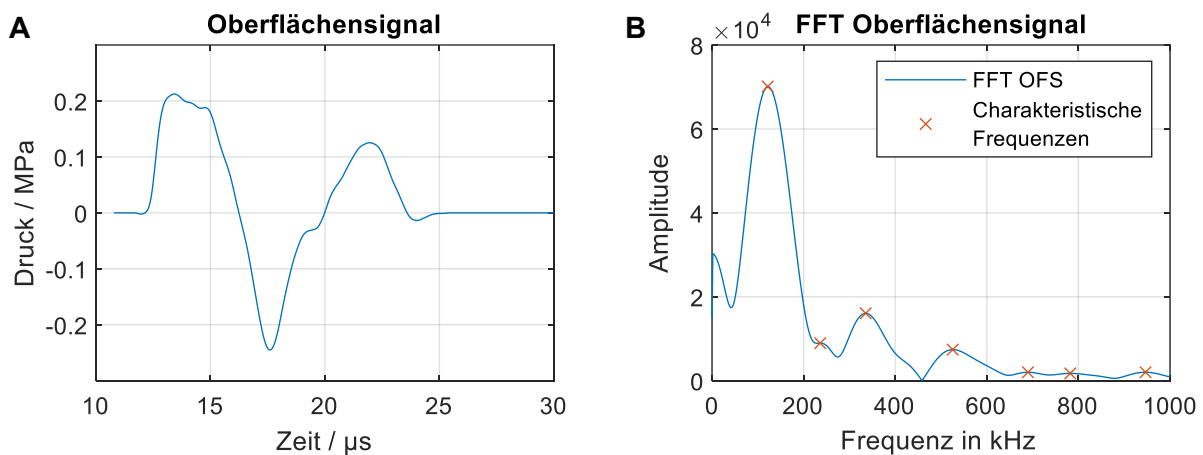


Abbildung 5.32: Oberflächensignal (A) und charakteristischen Frequenzen in der FFT des Oberflächensignals (B).

5.2.3 Diskussion und Fazit

Die Modellierung des Wandlers mit dem BVD-Modell ermöglicht die Anpassung der simulierten Frequenzantwort an die gemessene. Liegen die Resonanzfrequenzen sehr nah nebeneinander, beeinflussen sie sich gegenseitig. Dennoch ist die Modellierung des F07G3 Wandlers mit fünf Resonanzfrequenzen möglich. Dabei werden Phase und Betrag dieser Resonanzfrequenzen sehr gut abgebildet, während in den umliegenden Bereichen die simulierte Phase teilweise von den Messergebnissen abweicht. Der Vorteil des BVD-Modells ist, dass die Resonanzfrequenzen so angepasst werden können, dass das Impedanzverhalten des Wandlers sehr gut abgebildet wird. Durch die Impedanzmessung als Grundlage können jedoch ausschließlich Wandler mit bekanntem Impedanzverhalten modelliert werden. Dabei werden weder das Material noch der Aufbau des Wandlers berücksichtigt. Zur Untersuchung dieser Einflussfaktoren auf das Schwingverhalten des Wandlers ist das BVD-Modell alleine daher nicht geeignet.

Das Entladeverhalten des Kondensators kann anhand des Modells der Ansteuerungseinheit gut dargestellt werden, wobei die verbauten Komponenten jeweils als ideale Komponenten abgebildet wurden. Die Spitze der am Parallelwiderstand gemessenen Spannung lag unterhalb der simulierten Spannungsspitze, was durch nicht modellierte parasitäre Effekte der einzelnen Komponenten bedingt sein kann.

Die Validierungsmessung zeigte, dass das Gesamtmodell aus Wandler und Ansteuerung gut geeignet ist, um auch die am Wandler anliegende Spannung abzuschätzen. Der Knick in der Spannungskurve bei ca. 5 μs entspricht einer Frequenz von 200 kHz. In diesem Bereich weist auch die Frequenzantwort eine Parallelresonanz auf. Im Gegensatz zu der Simulation zeigte die Messung der Wandlerspannung eine Überlagerung durch höhere Frequenzen und dadurch auch eine höhere erste Spannungsspitze. Dies kann durch zusätzliche Induktivitäten, zum Beispiel durch Leitungsbeläge, welche nicht modelliert wurden, bedingt sein. Das BVD-Modell bildet das Verhalten des Wandlers im eingeschwungenen Zustand ab. Da in dieser Arbeit transiente Vorgänge betrachtet werden, können Abweichungen zwischen der Simulation und den Messungen auftreten. Das vom Wandler abgestrahlte Oberflächensignal kann nicht anhand des BVD-Modells ermittelt werden. Dennoch ist das Gesamtmodell für eine erste Abschätzung der Wandlerspannung, der Energieverteilung und des Schwingverhaltens des Systems gut geeignet.

Die Bewertung der Energieverteilung zeigte einen hohen Energieverbrauch am Parallelwiderstand, während am Wandler nur 7 % der ursprünglich in das System gegebenen

Energie umgesetzt werden. Die am Wandler verbrauchte Energie kann dabei sowohl in das abgestrahlte Oberflächensignal als auch in Wärme umgesetzt werden.

Die Wandlerspannung steigt zunächst sehr steil an und schwingt im Anschluss weder bei einer Frequenz, noch fällt sie in den negativen Bereich. Durch den Verlauf der Wandlerspannung bekommt auch die abgestrahlte Druckkurve ihre breitbandige Charakteristik. Der allgemeine Aufbau des Wandlers begünstigt dies durch sein Impedanzverhalten, welches einige Resonanzen aufweist, die sehr nah aneinander liegen, und keine eindeutige Resonanz, bei der die Phasenverschiebung 0° entspricht.

Die charakteristischen Frequenzen des F07G3 Wandlers liegen zwischen 100 kHz und 400 kHz. Die niedrigen Serien- und Parallelresonanzen bei 111 kHz und 132 kHz, die bei der Frequenzanalyse des Wandlers ohne Wasserlast aufgetreten sind, waren bei Messungen mit Wasserlast vollständig gedämpft und daher nicht mehr sichtbar. Die im Oberflächensignal am stärksten vertretene Frequenz von 121 kHz liegt ebenfalls in diesem Bereich. Auch bei der Parallelresonanz im Bereich von 200 kHz treten Verschiebungen zwischen der Messung mit und ohne Wasserlast auf, während die Resonanzen bei den hohen Frequenzen über 200 kHz nahezu unverändert blieben. Für die weiteren Untersuchungen zur Modifikation des Schwingverhaltens dieses Wandlers werden im Folgenden sechs Frequenzen im Bereich der Longitudinalresonanz (111, 121, 132, 142, 158 und 196 kHz), da hier eine Abstrahlung des Wandlers in Wasser erwartet wird, und zum Vergleich zwei Frequenzen im Bereich der Radialresonanz (347 und 381 kHz) ausgewählt. Das entwickelte Simulationsmodell kann verwendet werden, um das anhand von Anpassungsschaltungen erzeugte Schwingverhalten und die damit verbundene potenziellen Risiken abzuschätzen.

5.3 Anpassungsschaltung zur zeitlichen Schallfeldmodifikation

Im Folgenden soll das bestehende System so verändert werden, dass Burst Waves erzeugt werden können. Zur besseren Integrierbarkeit in die kommerziellen Geräte wird ein schwingendes System aus dem vorhandenen breitbandigen Wandler und der vorhandenen Ansteuerung (Kondensatorentladung) erzeugt. Dabei wird untersucht, ob die Frequenzen, mit denen die Wandlerspannung schwingt, einstellbar sind, welchen Einfluss die modifizierte Ansteuerung auf den Fokusdruck hat und in welchem Rahmen die zeitlichen Druckpulsparameter somit justierbar sind.

Die Energieübertragung zwischen der Ansteuerung und einem piezoelektrischen Wandler kann mittels elektrischer Impedanzanpassung maximiert werden. Das Impedanzverhalten eines Wandlers bei einer einzelnen Frequenz kann anhand eines vereinfachten ESBs aus einer Kapazität C_s und einem Widerstand R_s in Reihenschaltung oder aus einer Kapazität C_p und einem Widerstand R_p in Parallelschaltung dargestellt werden (Abbildung 5.33).

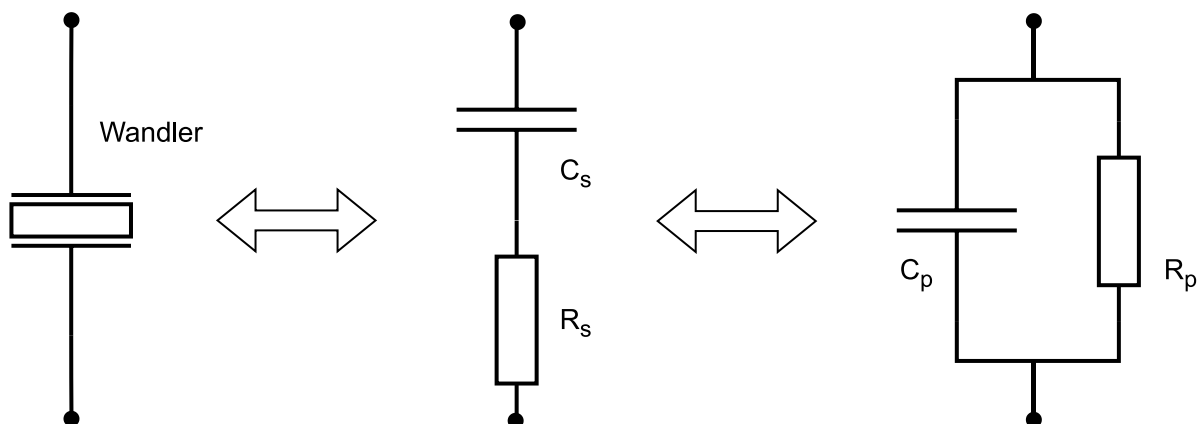


Abbildung 5.33: Vereinfachtes serielles und paralleles ESB eines Piezoelektrischen Wandlers bei einer einzelnen Frequenz.

Die Ansteuerung piezoelektrischer Ultraschallwandler erfolgt häufig über einen Pulser in Kombination mit einem Verstärker, dessen Innenwiderstand meist bei 50 Ohm liegt [Huang & Paramo 2011]. Um eine Leistungsanpassung zwischen Verstärker und Wandler zu erreichen, wird der Widerstand des Wandlers mit einer Anpassungsschaltung auf den Innenwiderstand der Ansteuerung abgesenkt oder angehoben. Zusätzlich wird der komplexe Anteil der Lastimpedanz ausgeglichen, sodass keine Phasenverschiebung zwischen Ausgangsspannung und -strom vorliegt [Wang & Bai 2017].

Eine Induktivität in Reihe oder parallel zum Wandler kann das kapazitive Verhalten und somit den reaktiven Anteil des Wandlers ausgleichen [Hunt et al. 1983; Shung & Zippuro 1996]. Eine

konventionelle Form der Impedanzanpassung ist das L-Anpassungsnetzwerk aus einer Induktivität und einer Kapazität, benannt nach seiner Topologie [Niknejad 2007; Garcia-Rodriguez et al. 2010]. Abhängig von der Anordnung der Komponenten wirkt das L-Anpassungsnetzwerk wie ein Hochpass- (Serienkapazität, Parallelinduktivität) oder Tiefpassfilter (Parallelkapazität, Serieninduktivität) [Moon et al. 2016]. Durch die Kombination mehrerer L-Anpassungsnetzwerke, zum Beispiel zu einem π - oder T-Netzwerk kann zusätzlich die Güte Q eingestellt werden [Khan & Khan 2022]. So, und durch weitere Kombinationen der LC-Glieder, kann auch eine breitbandigere Anpassung erreicht werden [Huang & Paramo 2011; Yang et al. 2020]. Diese Methoden ermöglichen eine statische Anpassung. In der Literatur werden darüber hinaus Netzwerke zur dynamischen Impedanzanpassung vorgestellt, deren Komponenten abhängig von einem Feedbacksignal eingestellt werden [Wang 2016].

5.3.1 Konzeptentwicklung und Voruntersuchungen

Die Erzeugung von Burst Waves wurde bei den acht zuvor ermittelten charakteristischen Frequenzen untersucht (111, 121, 132, 142, 158, 196, 347 und 381 kHz). Dazu wurde bei den einzelnen Frequenzen das entsprechende parallele ESB aus einem Widerstand und einer Kapazität erstellt. Die vereinfachten ESBs wurden für die charakteristischen Frequenzen anhand der Formeln 5.2 bis 5.4 aus den Ergebnissen der Impedanzmessung berechnet.

$$R_p = R_s + \frac{X_s^2}{R_s} \quad 5.2$$

$$X_p = \frac{R_s * R_p}{X_s} \quad 5.3$$

$$C_p = \frac{1}{2 * \pi * f * X_p} \quad 5.4$$

Dabei sind R_s und X_s die in der Impedanzmessung ermittelten Werte des seriellen Widerstands und der seriellen Reaktanz des Wandlers bei der untersuchten Frequenz, X_p ist die parallele Reaktanz und f die Frequenz. Die vereinfachten ESBs wurden für die Auslegung der Anpassungsschaltungen verwendet.

Konzeptentwicklung

Der in der Ansteuerung verbaute Thyristor-Schalter öffnet bei negativen Strömen und würde ein Schwingen des Gesamtsystems aus Wandler und Ansteuerung verhindern. Zum Schutz vor diesem Effekt sowie zum Schutz des Schalters und um eine Beeinflussung des Schwingverhaltens durch das Ladenetzwerk des Kondensators zu verhindern, wurde hinter dem

Schalter eine Diode eingebaut (Abbildung 5.34, A). Diese ermöglicht weiterhin das Entladen des Kondensators C_{An} über den Wandler, das Gesamtsystem wird jedoch zweigeteilt: wandlerseitig wird mit einer Anpassungsschaltung ein Schwingkreis erzeugt, während der Anregekreis aus Schalter und Kondensator nicht aktiv mitschwingt. Ein zusätzlicher Parallelwiderstand $R_{par,An}$ (1200 Ohm) im Anregekreis dient zur Sicherheit und gewährleistet die Entladung des Kondensators für den Fall, dass dieser negativ aufgeladen wird.

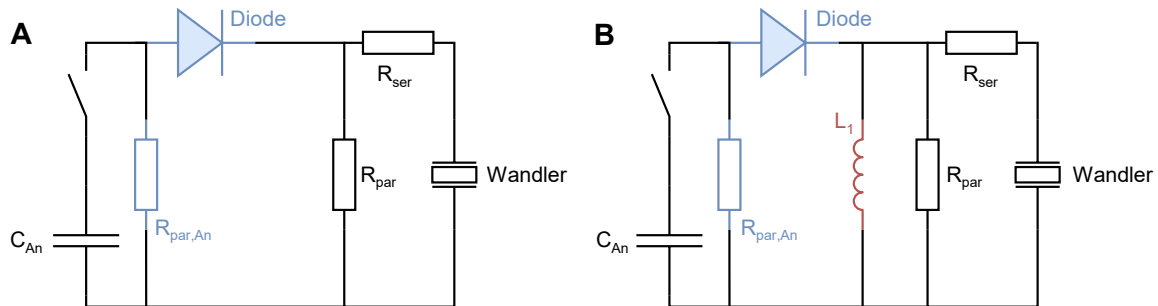


Abbildung 5.34: Schaltkreis des Gesamtsystems mit Diode und Parallelwiderstand $R_{par,An}$ (blau) ohne Anpassungsschaltung (A) und mit einer Anpassungsschaltung (B) in Form einer Induktivität L_1 (rot).

Bei der weiteren Auslegung der Anpassungsschaltung ist zu beachten, dass die Anregung des Wandlers mittels Kondensatorentladung, im Gegensatz zur Anregung mit einem Pulser, breitbandig ist und der Wandler nicht mit einer einzelnen Frequenz zum Schwingen angeregt wird. Daher ist in diesem Fall eine Anpassung mittels L-Anpassungsnetzwerk zwischen Ansteuerung und Wandler nicht geeignet – Es muss zunächst ein Schwingkreis erzeugt werden. Darüber hinaus erfolgt die Anregung lediglich über die kurze Dauer der Kondensatorentladung. Somit ist der Schwingkreis über den Zeitraum der Anregung noch nicht eingeschwungen.

Das Teilsystem aus dem Wandler und den beiden Widerständen R_{ser} und R_{par} wurde zu einem Schwingkreis ergänzt (Abbildung 5.34, B). Für die Berechnung der Anpassung des Schwingkreises an die gewünschten Frequenzen wurden die vereinfachten ESBs des Wandlers mit Wasserlast bei den einzelnen Frequenzen verwendet und die Widerstände integriert, sodass für jede der charakteristischen Frequenzen ein ESB aus einer Kapazität C_{ESB} und einem parallelen Widerstand R_{ESB} existiert, welches das Verhalten des Wandlers und der Widerstände bei der betrachteten Frequenz abbildet. Durch Parallelschalten einer Induktivität zu dem Teilsystem aus dem Wandler und den Widerständen R_{ser} und R_{par} wurde ein Schwingkreis erzeugt und das kapazitive Verhalten des Wandlers ausgeglichen. Die Induktivität L_1 , sowie die Güte Q_1 des entstandenen Parallelschwingkreises wurden in Abhängigkeit von der Frequenz f aus der Reaktanz X berechnet:

$$X_{L1}(f) = X_{ESB}(f) \quad 5.5$$

$$L_1(f) = \frac{X_{L1}(f)}{2 * \pi * f} \quad 5.6$$

$$Q_1(f) = \frac{R_{ESB}(f)}{X_{L1}(f)} = R_{ESB}(f) * \sqrt{\frac{C_{ESB}(f)}{L_1(f)}} \quad 5.7$$

Je höher die Güte eines Schwingkreises ist, desto geringer ist die Schwingung gedämpft. Zur Erhöhung der Güte wurden an Stelle der einzelnen Induktivität L_1 eine Induktivität L_2 und eine Kapazität C_2 parallel zum Wandler geschaltet (Abbildung 5.35, A). Bei vorgegebener Ziel-Güte wurde aus dem Realteil des ESBs R_{ESB} und den Formeln 5.7 und 5.6 nach entsprechender Umformung die Induktivität $L_2(f, Q)$ bestimmt. Der kapazitive Anteil des Schwingkreises X_{C2} muss weiterhin dem induktiven Anteil X_{L2} entsprechen. Somit gilt für die Gesamtkapazität $C_{ges} = 1/(2 * \pi * f * X_{C2})$, welche aus der Kapazität des Wandlers C_{ESB} und der zusätzlichen Kapazität C_2 zusammengesetzt wird. Letztere ergibt sich somit aus $C_2 = C_{ges} - C_{ESB}$.

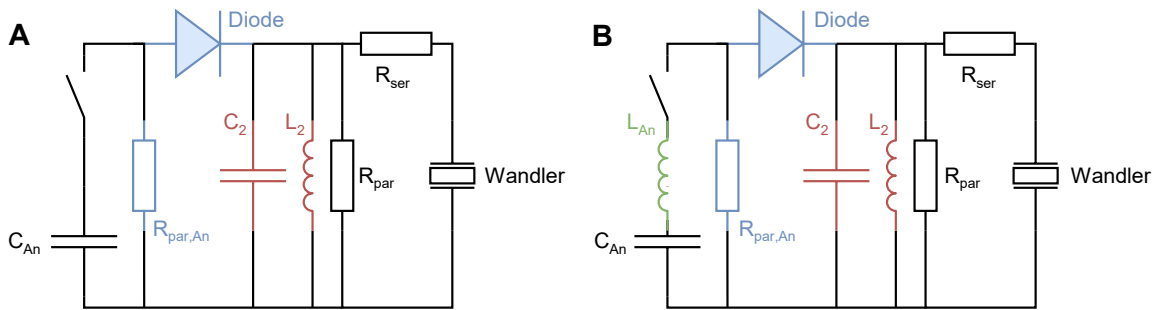


Abbildung 5.35: Schaltkreis des Gesamtsystems mit Diode (blau) und einer Anpassungsschaltung aus einer Induktivität L_2 und einer Kapazität C_2 (rot) auf der Seite des Wandlers ohne (A) und mit (B) der zusätzlichen Induktivität L_{An} (grün) im Anregekreis.

Im Anregekreis wurde eine Induktivität L_{An} in Reihe zu der Kapazität C_{An} geschaltet (Abbildung 5.35, B), um das Entladeverhalten an die einzelnen charakteristischen Frequenzen anzupassen. Sie gleicht das kapazitive Verhalten aus ($X_{An} = X_{C,An} = X_{L,An}$). Die Induktivität ist abhängig von der gewünschten Frequenz:

$$L_{An}(f) = \frac{X_{An}}{2 * \pi * f} = \frac{1}{(2 * \pi * f)^2 * C_{An}} \quad 5.8$$

Anhand des Simulationsmodells (Kapitel 5.2) wurde zunächst untersucht, ob der Einbau einer Diode alleine die Entladung des Kondensators oder die Wandlerspannung beeinflusst. Im Anschluss wurde das Modell zusätzlich zu der Diode um die Anpassungsschaltungen erweitert, um die so erzeugten Effekte zu analysieren. Die erwartete Frequenzantwort des Systems wurde

aus der Impedanzmessung des Wandlers und den Werten der Komponenten R_{ser} , R_{par} , sowie der Anpassungsschaltung berechnet. Zusätzlich wurde die am Wandler anliegende Spannung simuliert. Alle Simulationen wurden mit einer Ladespannung von 2600 V mit Wasserlast am Wandler durchgeführt und bei den charakteristischen Frequenzen untersucht.

Einfluss einer Diode auf das Schwingverhalten

Die Simulationen haben gezeigt, dass wie zu erwarten weder die am Kondensator C_{An} noch die am Wandler anliegende Spannung durch das alleinige Hinzufügen einer Diode hinter dem Schalter beeinflusst wird (Abbildung 5.36). Im Normalbetrieb entlädt sich der Kondensator, ohne dass im System ein Schwingen und somit ein Rücktransport der Energie auftritt.

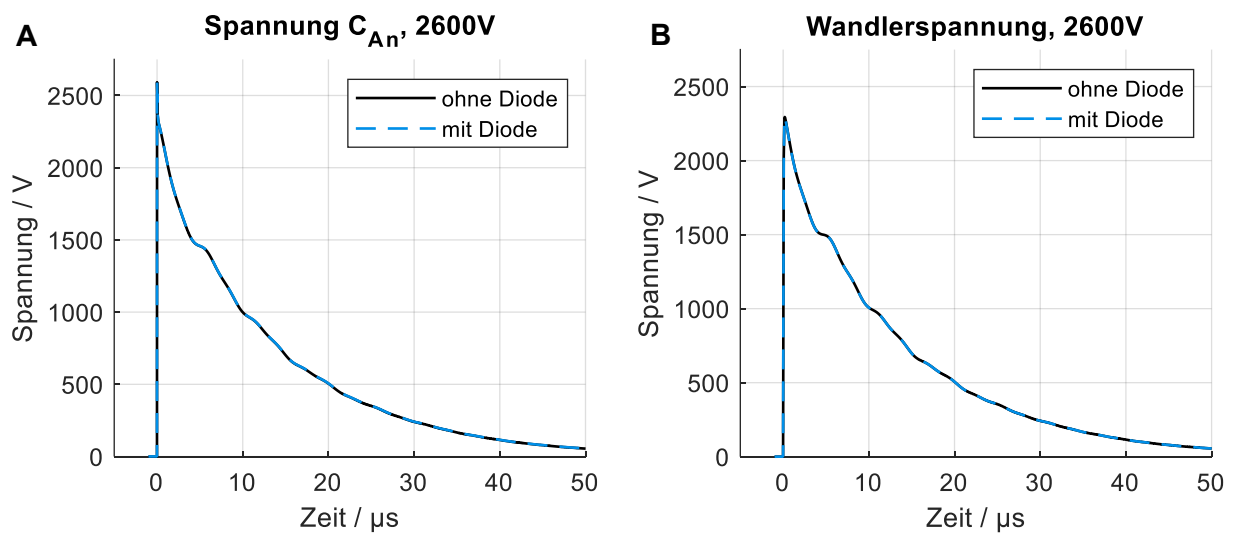


Abbildung 5.36: Simulierter Einfluss der Diode ohne Anpassung: Spannung am Kondensator C_{An} (A) und am Wandler (B) bei 2600V Ladespannung.

Einfluss einer einfachen Anpassungsschaltung auf das Schwingverhalten

Durch die zusätzliche Parallelschaltung der Induktivität L_1 zum Wandler wurde ein Schwingkreis erzeugt. Die Güte Q_1 dieses Schwingkreises lag je nach Zielfrequenz zwischen 0,2 und 0,9 (Tabelle 5.7).

Tabelle 5.7: Werte der Komponenten der einfachen Anpassungsschaltung abhängig von der Frequenz.

Frequenz	111 kHz	121 kHz	132 kHz	142 kHz	158 kHz	196 kHz	347 kHz	381 kHz
$L_1 / \mu\text{H}$	180,00	153,91	166,28	185,33	379,65	430,55	55,20	95,09
Q_1	0,9	0,9	0,6	0,5	0,2	0,3	0,6	0,6

Im berechneten Frequenzgang und in der simulierten Wandlerspannung waren zusätzlich zu der Zielfrequenz die Einflüsse weiterer Frequenzen vorhanden. Beispielhaft werden die

Ergebnisse bei 381 kHz dargestellt (Abbildung 5.38). Die Wandlerspannung nahm schneller ab als ohne Anpassung. Dabei ist neben der Zielfrequenz ein deutlicher Einfluss weiterer Frequenzen zu erkennen. Durch die einfache Anpassungsschaltung mit einer Spule konnte somit keine eindeutige Schwingung bei den gewünschten Zielfrequenzen erreicht werden.

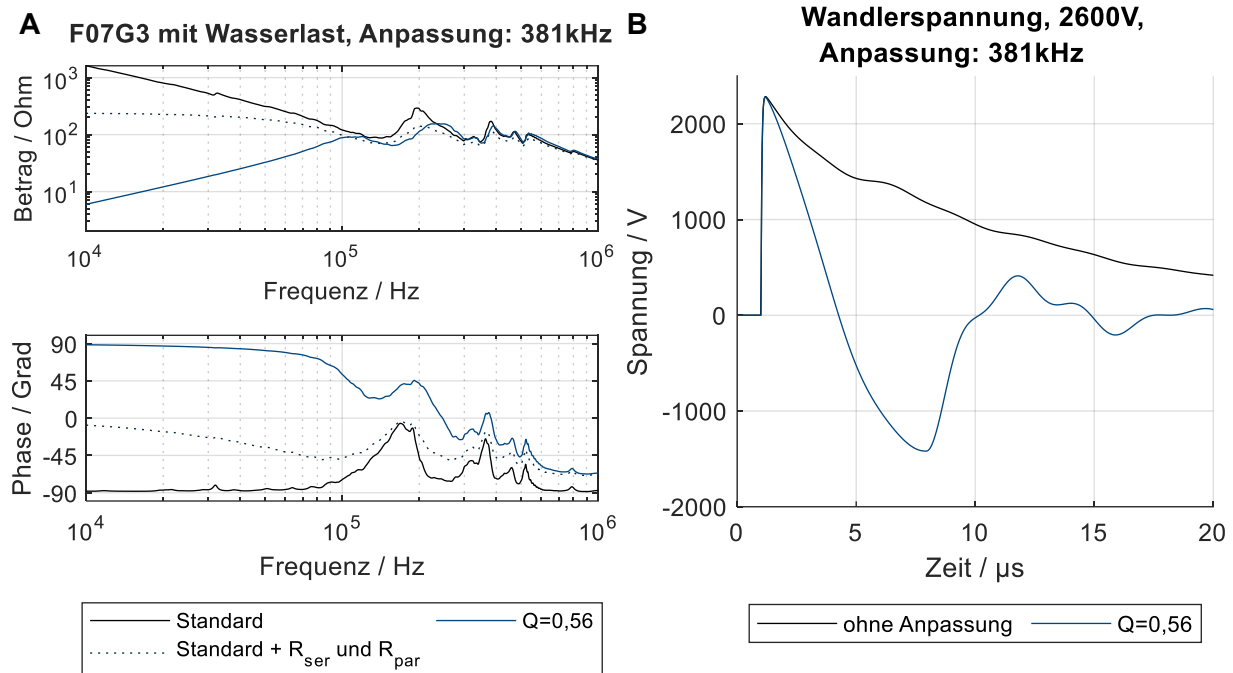


Abbildung 5.37: Berechnete Frequenzantwort (A) und simulierte Wandlerspannung (B) ohne Anpassung (Standard) und mit einfacher Anpassung am Beispiel von 381 kHz ($Q=0,56$).

Einfluss der Güte auf das Schwingverhalten

Der Einfluss der Güte auf das Schwingverhalten des Wandlers wurde untersucht, indem das Simulationsmodell um eine Induktivität und eine Kapazität erweitert wurde (Abbildung 5.35, A). Der initiale Wert der Güte wurde für diese Bewertung auf $Q = 5$ festgelegt und mit einer Schrittweite von fünf so lange erhöht, bis bei allen charakteristischen Frequenzen eine eindeutige Schwingung der Wandlerspannung bei der Zielfrequenz erreicht und der Einfluss anderer Frequenzen minimiert wurde. Die ermittelten Werte der Güte Q_2 und der Komponenten L_2 und C_2 wurden für die weiteren Versuche verwendet (Tabelle 5.8).

Tabelle 5.8: Werte der Komponenten der Anpassungsschaltung mit konstanter Güte abhängig von der Frequenz.

Frequenz	111 kHz	121 kHz	132 kHz	142 kHz	158 kHz	196 kHz	347 kHz	381 kHz
C_2 / nF	228,86	242,12	277,44	285,26	265,55	212,59	123,19	111,37
L_2 / μ H	8,49	6,78	5,09	4,28	3,79	4,19	5,57	5,86
Q_2	20	20	20	20	20	20	20	20

Die Erhöhung der Güte durch die Anpassung mit einer Induktivität L_2 und einer Kapazität C_2 führte zu einer deutlicheren Schwingung bei einer einzelnen Frequenz. Dies ist sowohl in dem berechneten Frequenzgang als auch in der simulierten Wandlerspannung hier beispielhaft für 381 kHz zu erkennen (Abbildung 5.38).

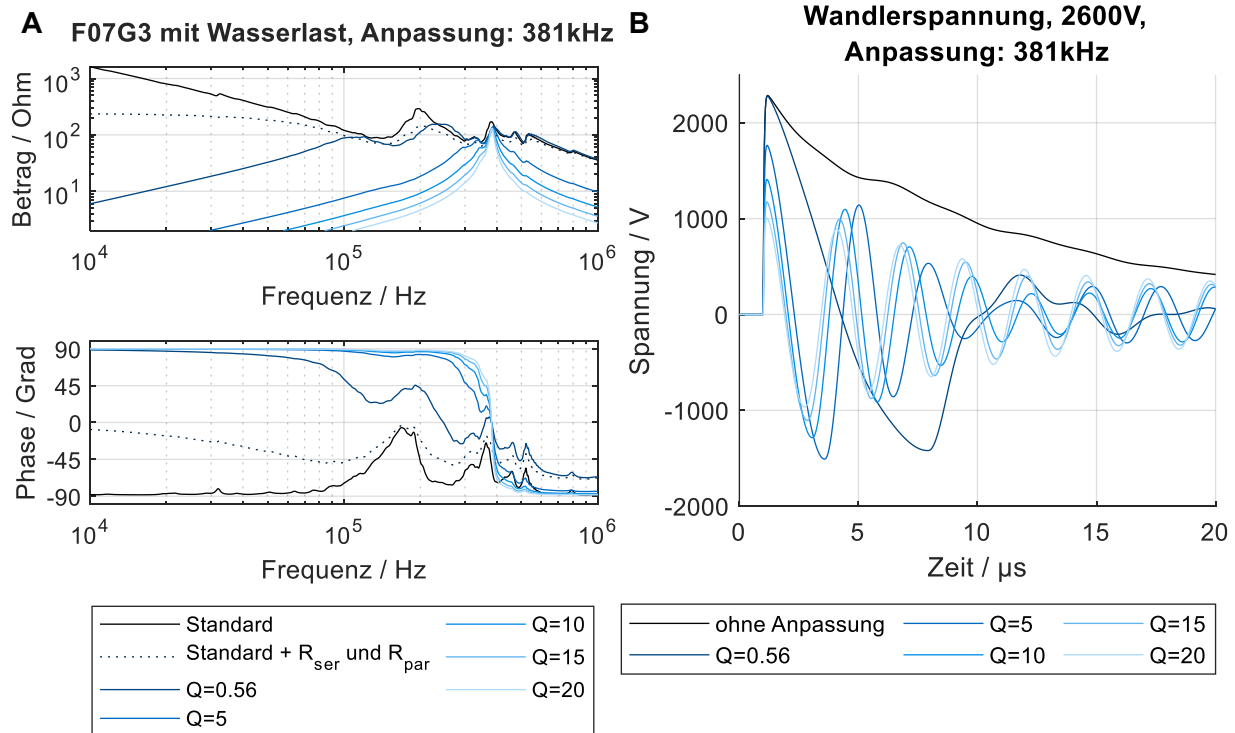


Abbildung 5.38: Berechnete Frequenzantwort (A) und simulierte Wandlerspannung (B) ohne Anpassung (Standard) und mit Anpassung bei unterschiedlichen Werten für die Güte am Beispiel von 381 kHz.

Mit steigender Güte näherte sich die Schwingung der Wandlerspannung der gewünschten Frequenz und der Einfluss der anderen Frequenzen nahm ab. Dies ist auch in der Frequenzantwort gut zu erkennen. Mit steigender Güte wurden die anderen Frequenzen zunehmend gedämpft, sodass ein schmalbandiger Schwingkreis entsteht. Die Anfangsspannung wurde jedoch verringert, während die Schwingungsdauer und die Amplitude der abklingenden Schwingungen zunahm. Bei einer Güte von $Q_2 = 20$ wurde bei allen untersuchten Einstellungen eine Schwingung mit der gewünschten Frequenz erreicht. Lediglich beim Einschwingverhalten sind Einflüsse weiterer Frequenzen zu erkennen.

Einfluss der Anpassung der Ansteuerung auf das Schwingverhalten

Durch das Hinzufügen der Induktivität L_{An} wurde die Entladekurve des Kondensators und somit das Einschwingverhalten der Wandlerspannung an die Zielfrequenz angepasst (Tabelle 5.9).

Tabelle 5.9: Werte der Komponenten der Anpassungsschaltung des Kondensators C_{An} abhängig von der Frequenz.

Frequenz	111 kHz	121 kHz	132 kHz	142 kHz	158 kHz	196 kHz	347 kHz	381 kHz
$L_{An} / \mu\text{H}$	43,39	36,52	31,00	26,56	21,65	14,07	4,47	3,70

Die Ergebnisse der Simulationen zeigen, dass sich der Kondensator C_{An} mit der Anpassungsschaltung schneller entlädt und im Anschluss negativ geladen wird (Abbildung 5.39, A). Der in dem Kondensator C_{An} nun gespeicherte negative Anteil kann aufgrund der Diode nicht mehr in den Schwingkreis eingespeist werden und entlädt sich daher über den Parallelwiderstand $R_{par,An}$.

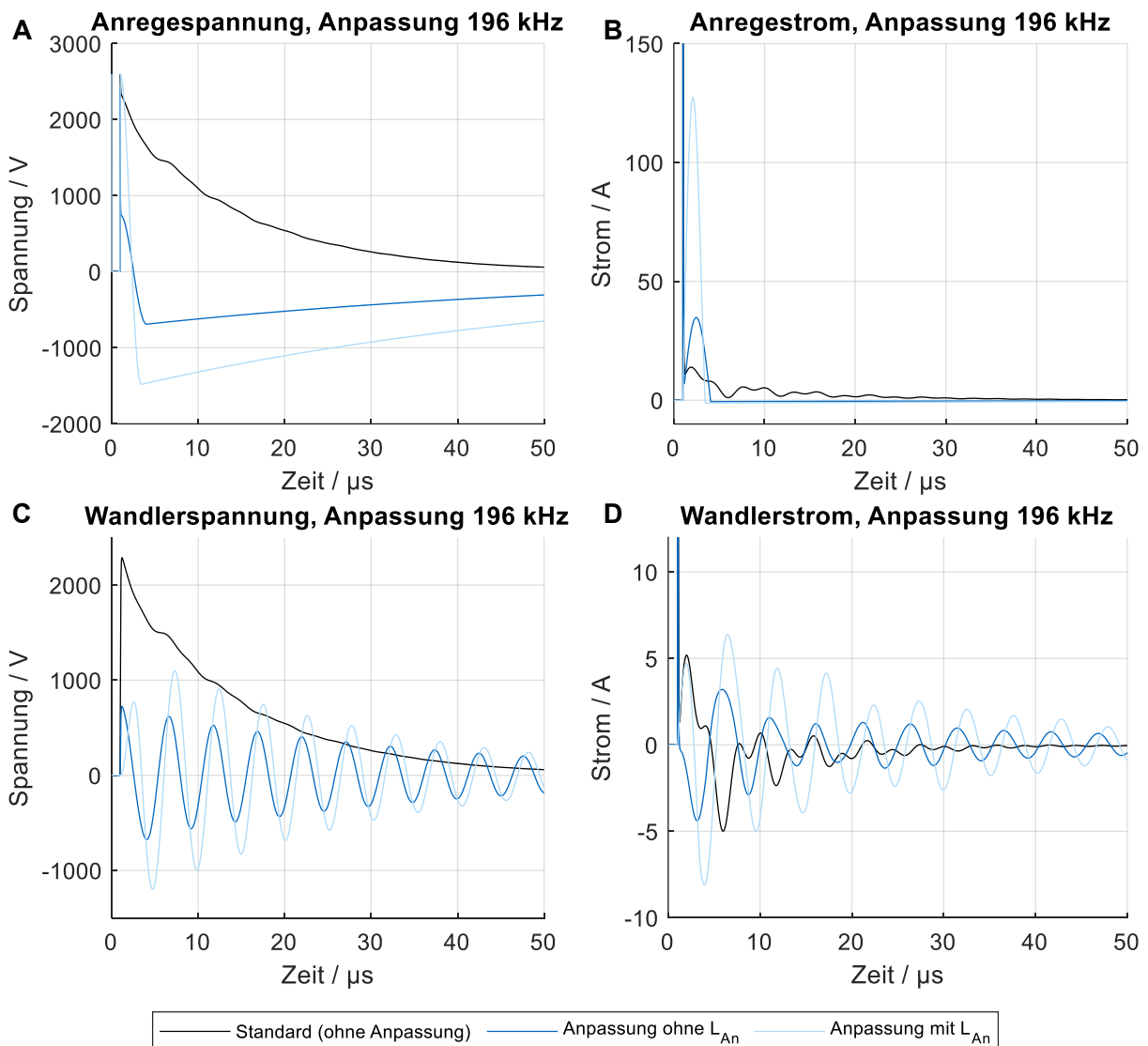


Abbildung 5.39: Einfluss der Anpassung für 196 kHz mit und ohne Induktivität L_{An} , simuliert mit 2600V Ladespannung: Spannung über dem Kondensator C_{An} (A), Strom am Kondensator C_{An} (B), Wandlerspannung (C) und Wandlerstrom (D).

Der Strom durchlief mit der Anpassung und der Induktivität L_{An} eine halbe Schwingung bei der vorgegebenen Frequenz (Abbildung 5.39, B). Durch die Induktivität wurde der erste steile Anstieg des Stroms abgeschwächt. So ist deutlich zu sehen, dass die Induktivität als Einschaltstrombegrenzung wirkt. Am Wandler war der erste Spannungsanstieg mit L_{An} weniger steil als ohne (Abbildung 5.39, C). Im weiteren Verlauf wurden mit L_{An} jedoch höhere Amplituden erreicht. Sowohl die Wandlerspannung als auch der Strom nehmen bereits beim Einschwingen die Form der gewünschten Frequenz an (Abbildung 5.39, C, D).

Fazit

Da die Diode alleine keinen Einfluss auf das Schwingverhalten des Wandlers hat, jedoch den Schalter schützt, kann diese für die Anpassungsschaltung verwendet werden. Die Voruntersuchungen haben gezeigt, dass für das verwendete System eine Güte von $Q = 20$ geeignet ist, um ein Schwingverhalten bei einer gewünschten Frequenz zu ermöglichen und den Einfluss weiterer Frequenzen zu minimieren. Die zusätzliche Anpassung des Ansteuerungsnetzwerks mit einer Induktivität führte dazu, dass die Wandlerspannung bereits beim Einschwingen die gewünschte Frequenz aufzeigt. Im Folgenden werden daher das Schwingverhalten und die vom Wandler abgestrahlte Energie mit einer Anpassungsschaltung bestehend aus der Diode, L_{Lade} , C_2 und L_2 untersucht.

5.3.2 Material und Methoden

Die zuvor ausgelegte Anpassungsschaltung wurde anhand von ESB-Simulationen analysiert. Die Simulationen wurden für die Abschätzung der zu erwartenden Spannungsamplituden am Wandler bei den charakteristischen Frequenzen und für die Evaluation der Energieverteilung im Gesamtsystem verwendet. Im Anschluss wurden Laborversuche zur Bestimmung der Wandlerspannung und der erzeugten Druckkurven mit der neu auslegten Burst Wave Ansteuerung durchgeführt.

ESB-Simulation

Anhand des Simulationsmodells (Kapitel 5.2) wurden sowohl Spannung und Strom am Kondensator C_{An} der Ansteuerungseinheit als auch am Wandler untersucht. Die Simulationen wurden mit Wasserlast am Wandler bei 2600 V Ladespannung und bei allen zuvor definierten charakteristischen Frequenzen durchgeführt. Für die Anpassung an die unterschiedlichen Frequenzen wurde das zuvor beschriebene Anpassungsnetzwerk aus der Diode, L_{An} , C_2 und L_2 verwendet. Die Verteilung des Energieumsatzes im Gesamtsystem wurde über eine Dauer von

200 μ s anhand von Spannungsmessungen über den einzelnen Widerständen ermittelt. Die insgesamt in das System gegebene Energie entspricht der in Kapitel 5.2.2 ermittelten Energie bei einer Ladespannung von 2600 V. Das am Wandler zu erwartende Schwingverhalten und der Einfluss der unterschiedlichen Frequenzen auf Strom und Spannung am Wandler wurde bei einer konstanten Güte von $Q_2 = 20$ analysiert.

Laborversuche

Für die Laborversuche wurde die Anpassungsschaltung umgesetzt und die Auswirkung auf die Wandlerspannung und den Druck im geometrischen Fokus analysiert. Ausgehend von den zuvor berechneten Werten Q_2 , C_2 und L_2 und den tatsächlich verfügbaren Komponenten wurde die neue Anpassungsschaltung ausgelegt (Tabelle 5.10).

Tabelle 5.10: Werte der Komponenten der Anpassungsschaltung für die Laborversuche abhängig von der Frequenz.

Frequenz	111 kHz	121 kHz	132 kHz	142 kHz	158 kHz	196 kHz	347 kHz	381 kHz
C_3 / nF	235,0	258,5	282,0	305,5	282,0	117,5	141,0	70,5
L_3 / μ H	8,28	6,36	5,01	4,00	3,57	5,56	1,45	2,41
Q_3	20,5	21,3	20,3	21,4	21,2	21,1	23,5	22,2
L_{An} / μ H	43,39	36,52	31,00	26,56	21,65	14,07	4,47	3,70

Die Kapazität C_3 wurde so gewählt, dass sie aus einer Kombination verfügbarer Kondensatoren, mit je 47 nF Nennkapazität, erreicht werden konnte und dabei die Güte Q_3 des Schwingkreises möglichst nah an der zuvor ermittelten Güte Q_2 lag. Der Wert der Induktivität L_3 wurde entsprechend angepasst. Alle Messungen wurden mit der in Reihe zum Kondensator C_{An} geschaltete Spule L_{An} durchgeführt (Abbildung 5.40).

Die Messungen erfolgten bei drei verschiedenen Ladespannungen (2600 V, 3400 V, 6400 V). Die Wandlerspannung und der -strom wurden mit Wasserlast ermittelt. Die Messung der Wandlerspannung wurde wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben durchgeführt. Die Strommessung erfolgte über einen in Reihe zum Wandler geschalteten Messwiderstand (0,001 Ohm). Für die Schallfeldmessung wurde der in Kapitel 4.1.2 beschriebene Prüfstand verwendet und zunächst der Fokus mit der Standardansteuerung ohne Anpassungsschaltung bei einer Ladespannung von 2600 V ermittelt. Diese Fokusposition entspricht dem geometrischen Fokus des Wandlers und wurde für alle weiteren Druckmessungen verwendet. Die Wassertemperatur lag bei 22.6 ± 0.3 °C. Die Bandbreite des Hydrophons wurde für ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis bei der niedrigsten Intensitätsstufe (2600 V) auf 2 MHz gesetzt. Bei den beiden höheren Ladespannungen wurden die Druckmessungen mit 20 MHz Bandbreite durchgeführt. Bei jeder

untersuchten Einstellung wurden fünf Druckkurven aufgenommen und diese für die Auswertung gemittelt. Die positiven und negativen Maximaldrücke, sowie das PII wurden ermittelt.

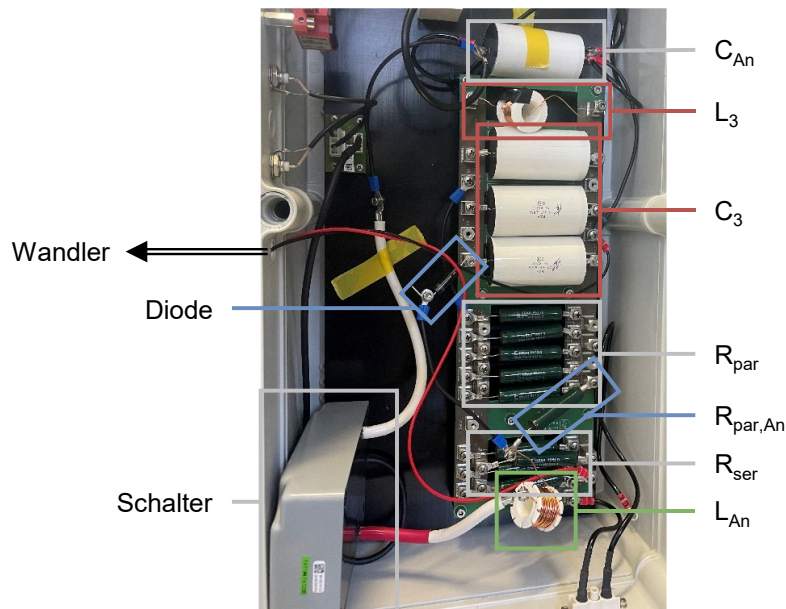


Abbildung 5.40: Ansteuerungseinheit mit Anpassungsschaltung.

5.3.3 Ergebnisse

ESB-Simulation

Durch die Anpassungsschaltung mit der Induktivität L_{An} erfolgte eine frequenzabhängige Entladung des Kondensators. Je höher die Frequenz, desto steiler fiel die Ladespannung demnach ab (Abbildung 5.41, A).

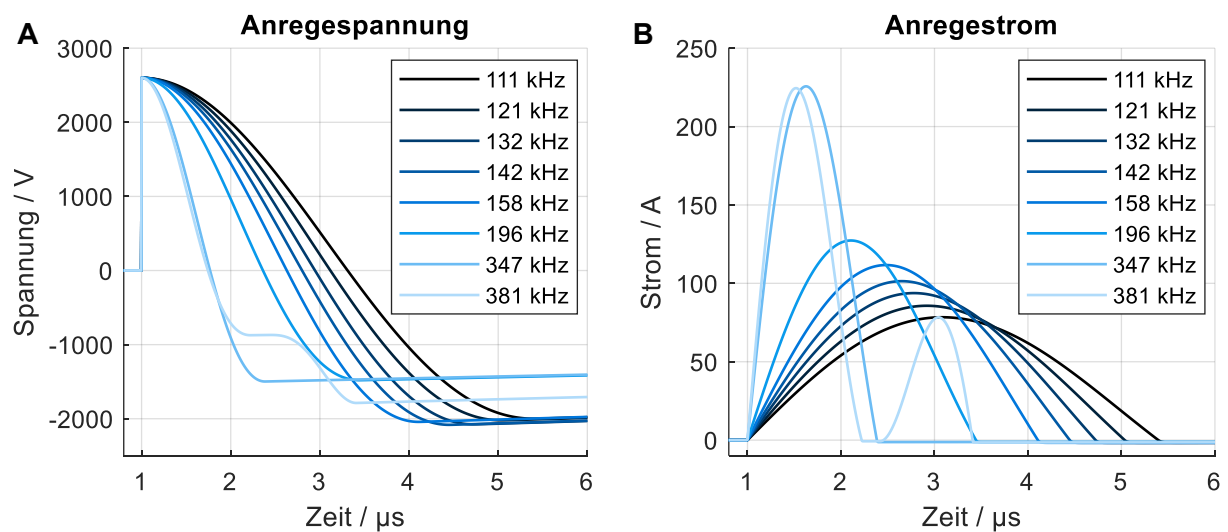


Abbildung 5.41: Simulierte Spannung (A) und Strom (B) am Kondensator C_{An} bei 2600V Ladespannung und Anpassung an die charakteristischen Frequenzen.

Nach der vollständigen Entladung des Kondensators wurde dieser bei allen Frequenzen durch den Schwingkreis negativ geladen. Eine erneute Entladung war aufgrund der Diode nur über den Parallelwiderstand $R_{par,An}$ möglich. Der Anregestrom durchlief eine halbe Schwingung bei der Zielfrequenz (Abbildung 5.41, B). Dabei nahm die Amplitude mit steigender Frequenz zu.

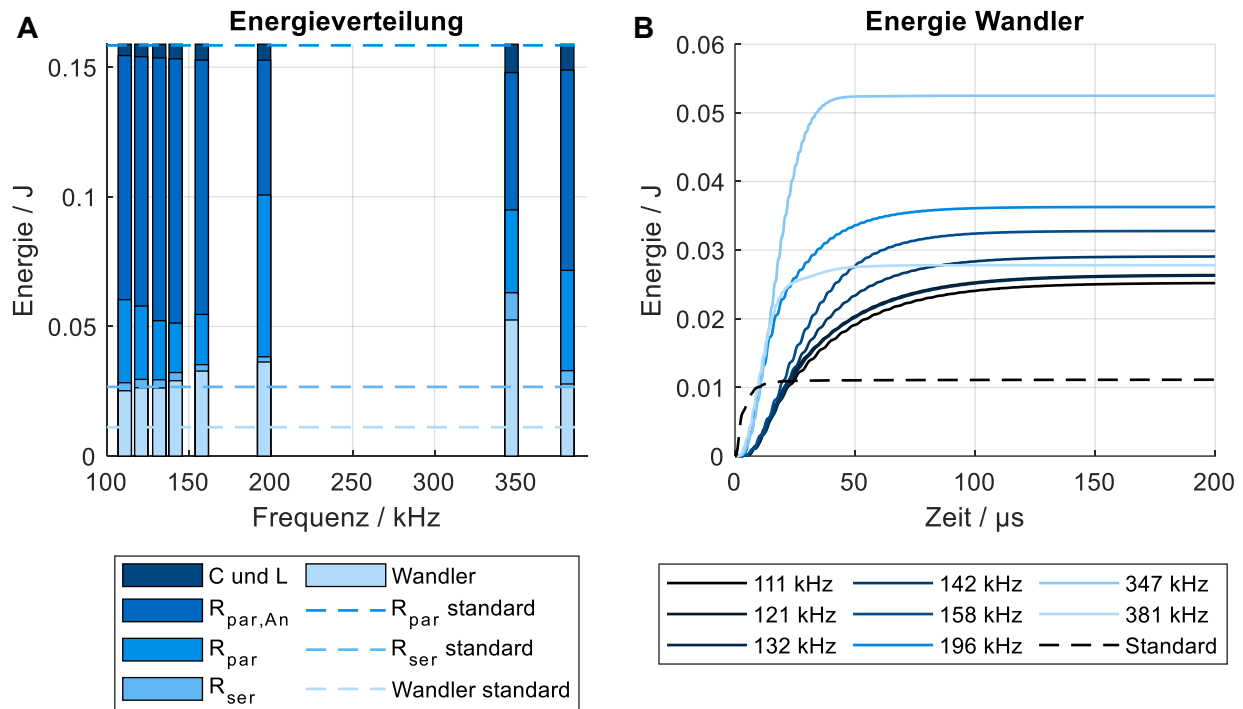


Abbildung 5.42: Energieverteilung im Gesamtsystem nach 200 µs Simulationsdauer (A) und kumulierter Energieumsatz am Wandler (B) bei 2600V Ladespannung und Anpassung an die charakteristischen Frequenzen.

Die Energie, die in das Gesamtsystem gegeben wurde, war bei allen Frequenzen gleich. Der Energieumsatz der einzelnen Komponenten des Systems variierte jedoch abhängig von der Frequenz (Abbildung 5.42, A). Der erste Anstieg der am Wandler umgesetzten Energie wurde mit steigender Frequenz steiler und auch die insgesamt am Wandler umgesetzte Energie nahm zu (Abbildung 5.42, B). Die Ausnahme ist die höchste untersuchte Frequenz, 381 kHz, bei der der Energieumsatz nach dem ersten steilen Anstieg schneller abgeflacht ist. Diese Frequenz ist auch die einzige, bei der die Spannung während des Entladevorgangs am Kondensator C_{An} ein Plateau aufweist. Die Energieverteilung zeigt, dass nach 200 µs Simulationsdauer weiterhin Energie in den kapazitiven und induktiven Bauteilen des Gesamtsystems gespeichert war. Im Vergleich zu den Simulationen ohne Anpassungsschaltung wurde mit dem modifizierten Schwingverhalten bei allen Frequenzen mehr Energie am Wandler umgesetzt.

Bei allen untersuchten Einstellungen wurde eine Schwingung mit der Zielfrequenz der am Wandler anliegenden Spannung und des Stroms erzeugt. Je nach Frequenz wurden

unterschiedliche Amplituden erreicht (Abbildung 5.43). So nahmen mit steigender Frequenz sowohl Maximalspannung als auch Maximalstrom zu. Bei 347 kHz zeigte sich ein langes Ausschwingen des Stroms bei hoher Amplitude, während die Spannung schneller abfiel. Bei 381 kHz war der umgekehrte Effekt zu beobachten und die Spannungsamplitude nahm langsamer ab als die Stromamplitude.

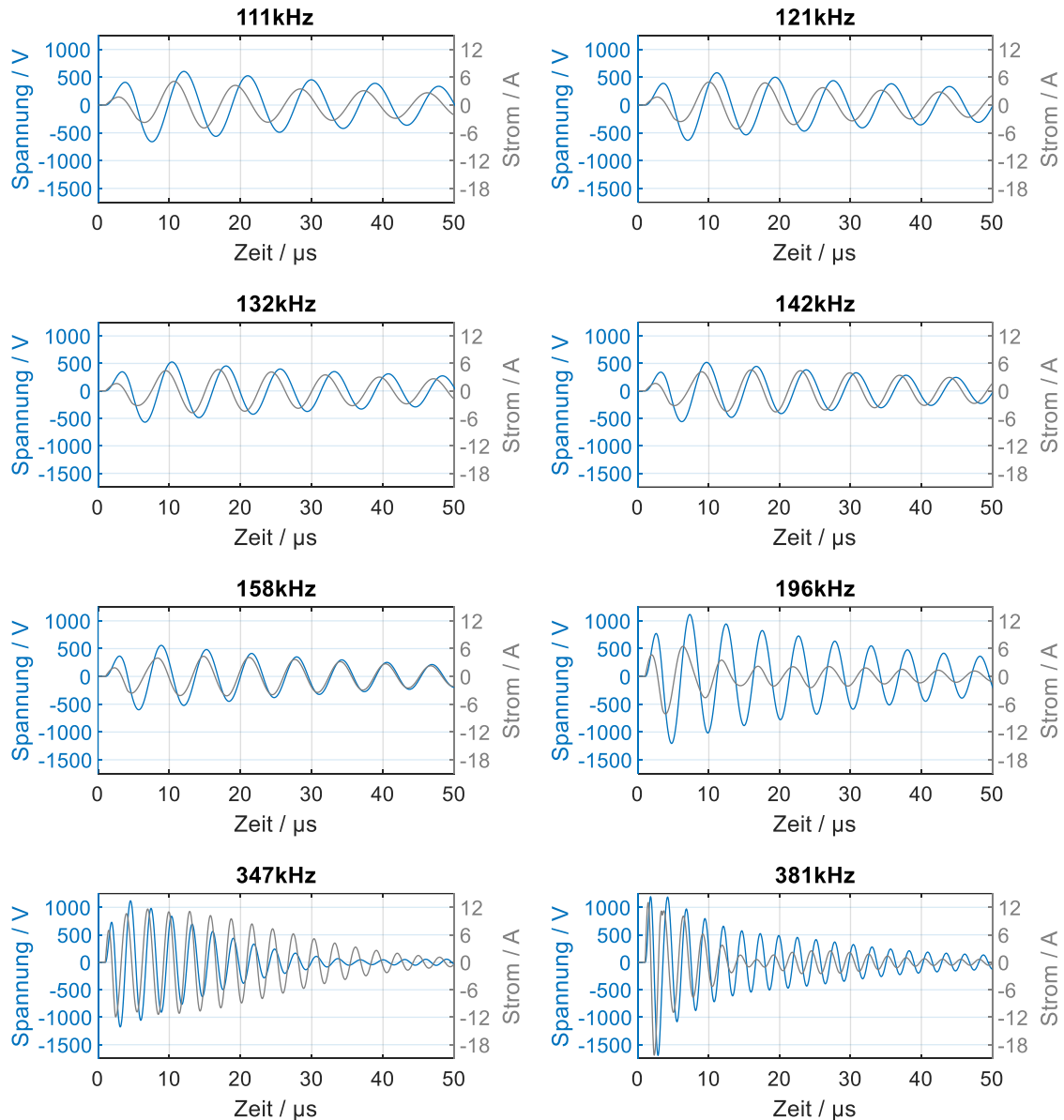


Abbildung 5.43: Simulierte Spannung und Strom am Wandler bei einer Ladespannung von 2600V mit der Anpassungsschaltung bei unterschiedlichen Frequenzen.

Laborversuche

Die in den Laborversuchen am Wandler gemessene Spannung weist für die untersuchten Einstellungen eine gute Übereinstimmung mit den simulierten Kurven auf (Abbildung 5.44, A). Auch die Messungen zeigen, dass der erste Anstieg der Spannung durch die Induktivität L_{An} verlangsamt wird, dadurch jedoch eine schnelle Anpassung der Schwingung an die Zielfrequenz erreicht wird. Im Vergleich zur Simulation klingt die Schwingung der gemessenen Spannung schneller ab. Die Form des am Wandler gemessenen Stroms stimmt gut mit dem simulierten Strom überein, jedoch weichen die Amplituden stark voneinander ab (Abbildung 5.44, B). Auch die gemessene Amplitude des Stroms fällt schneller ab als in der Simulation. Bei den gemessenen Stromkurven sind darüber hinaus Einflüsse von Störungen zu erkennen.

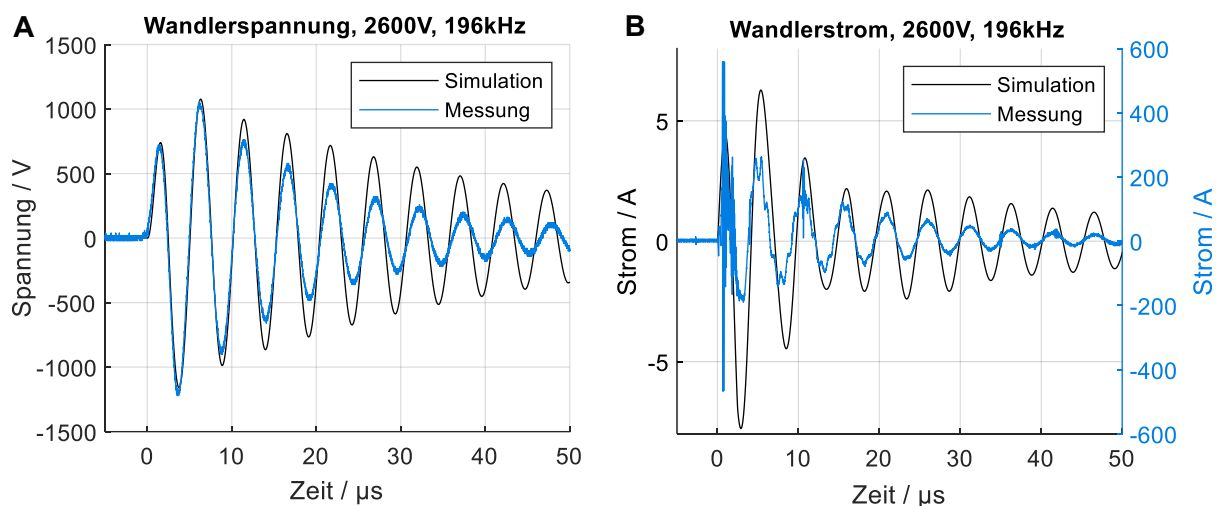


Abbildung 5.44: Vergleich der gemessenen und simulierten Spannung (A) und des Stroms (B) am Wandler bei 2600 V Ladespannung mit Anpassung bei 196 kHz.

Für die weitere Betrachtung und für eine klarere Darstellung wurden die Spannungs- und Strommessungen mit einem Butterworth-Tiefpassfilter mit einer Grenzfrequenz von 1 MHz gefiltert. Das Schwingverhalten, sowie die Amplitude von Strom und Spannung sind frequenzabhängig. Die Spannungs- und Stromamplituden nehmen wie auch in der Simulation tendenziell mit steigender Frequenz zu, die Maxima der Spannung bei den Parallelresonanzen (195 kHz und 381 kHz) liegen oberhalb der zugehörigen Serienresonanzen (Abbildung 5.45). Wie in den Simulationen sind auch bei den gemessenen Kurven eindeutige Schwingungen von Wandlerspannung und -strom bei den einzelnen Frequenzen zu erkennen (Anhang IV, Abbildung 7.4).

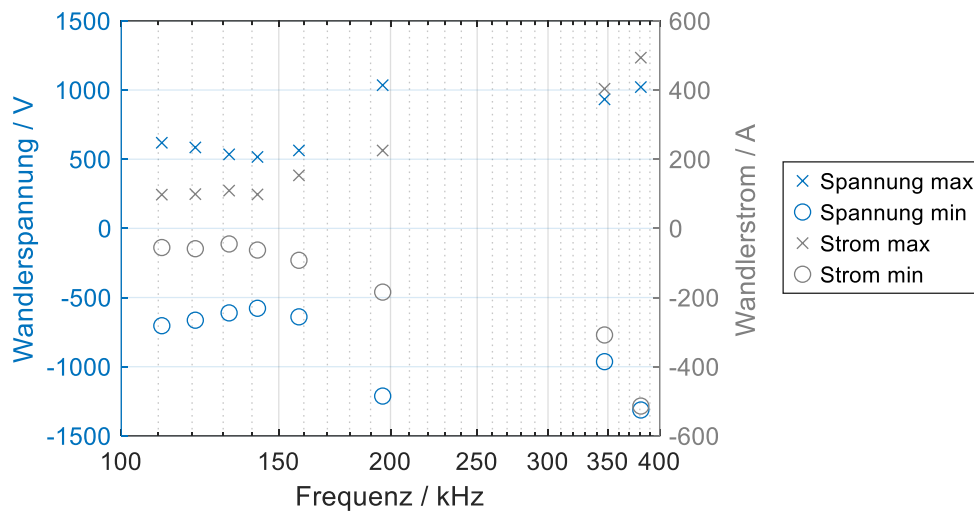


Abbildung 5.45: Amplitude der am Wandler gemessenen Spannung und des -stroms bei 2600 V Ladespannung mit angepasster Ansteuerung.

Die Frequenzanalyse der Messungen von Spannung, Strom und Fokusdruck zeigt, dass die einzelnen Zielfrequenzen mit der Anpassungsschaltung deutlich hervorgehoben sind, während weiter entfernt liegende Frequenzen nicht mehr in den Signalen vertreten sind (Abbildung 5.46).

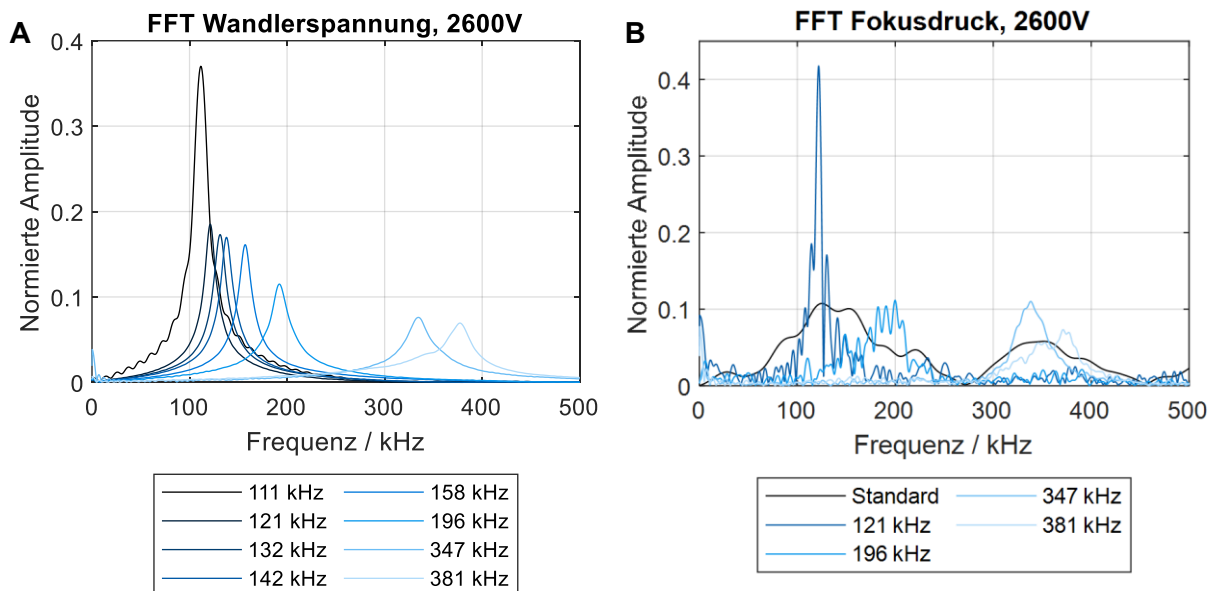


Abbildung 5.46: FFT mit Anpassungsschaltung mit L_{An} der Wandlerspannung (A) und des Fokusdrucks (B).

Die am stärksten im Drucksignal vertretene Frequenz hängt von der Frequenz ab, mit der Wandlerstrom und -spannung schwingen. Durch die Anpassungen konnte eine Schwingung des Drucksignals in der Nähe der jeweiligen gewünschten Frequenzen erreicht werden. Bei der Wandlerspannung trat die größte Abweichung von 3,6 % (12,5 kHz) bei einer Zielfrequenz von

347 kHz auf und bei dem Druck im geometrischen Fokus wurde eine maximale Abweichung von 5,7 % (7,5 kHz) bei einer Zielfrequenz von 132 kHz ermittelt.

Die im geometrischen Fokus gemessenen Druckkurven schwingen im Gegensatz zu der Standardeinstellung ohne Anpassung mehrfach bei einer Frequenz (Abbildung 5.47). Während der Druck bei der Standardeinstellung einen steilen positiven Druckanstieg gefolgt von einer längeren Unterdruckphase aufweist, schwingt sich der Druck mit Anpassungsschaltung zunächst ein, bis er nach ein bis drei Zyklen sein Maximum erreicht. Dabei ist der erste Druckanstieg ohne die Anpassung steiler. Die Anstiegszeiten mit der Anpassungsschaltung sind abhängig von der Frequenz. Bei allen untersuchten Einstellungen ist der positive Spitzendruck niedriger als bei der Standardeinstellung ohne Anpassung. Die höchste negative Druckamplitude wird jedoch mit der Anpassung erreicht.

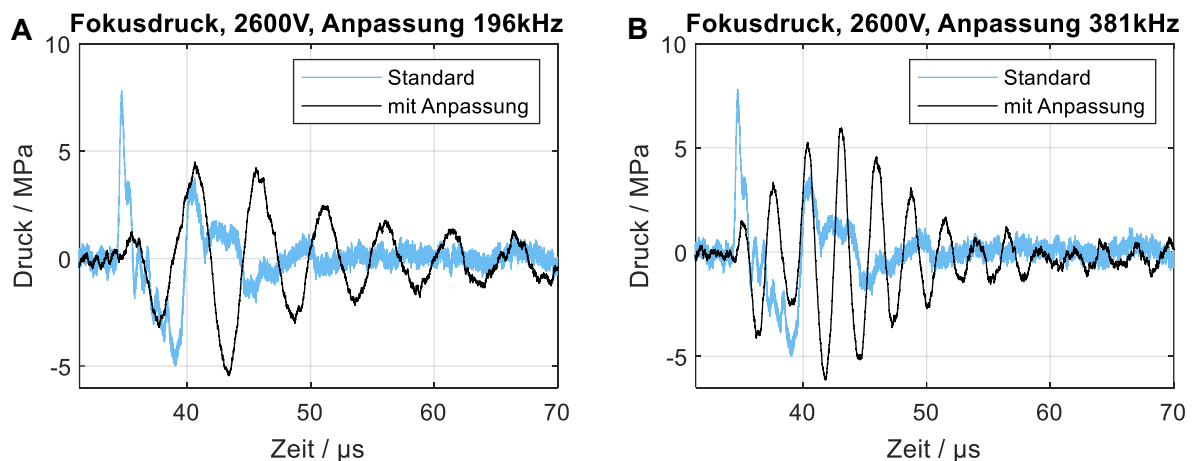


Abbildung 5.47: Vergleich der gemessenen Druckkurven im geometrischen Fokus bei 2600 V ohne Anpassung und mit Anpassung bei 196 kHz (A) und 381 kHz (B).

Bei einer Ladespannung von 2600 V lagen mit der Anpassungsschaltung die Maximaldrücke für die niedrigen Zielfrequenzen bis 158 kHz in einem Bereich um ± 3 MPa (Abbildung 5.48). Mit steigender Frequenz nahmen auch die Amplituden von positivem und negativem Spitzendruck zu. Die höchsten Werte wurden bei der Zielfrequenz von 381 kHz erreicht mit 6,0 MPa ($p_{\max}$) und -6,1 MPa ($p_{\min}$) bei 2600 V Ladespannung (Abbildung 5.49,A). Für die einzelnen Frequenzen lagen die positiven und negativen Druckamplituden jeweils im gleichen Bereich, sodass eine lineare Druckausbreitung angenommen werden kann.

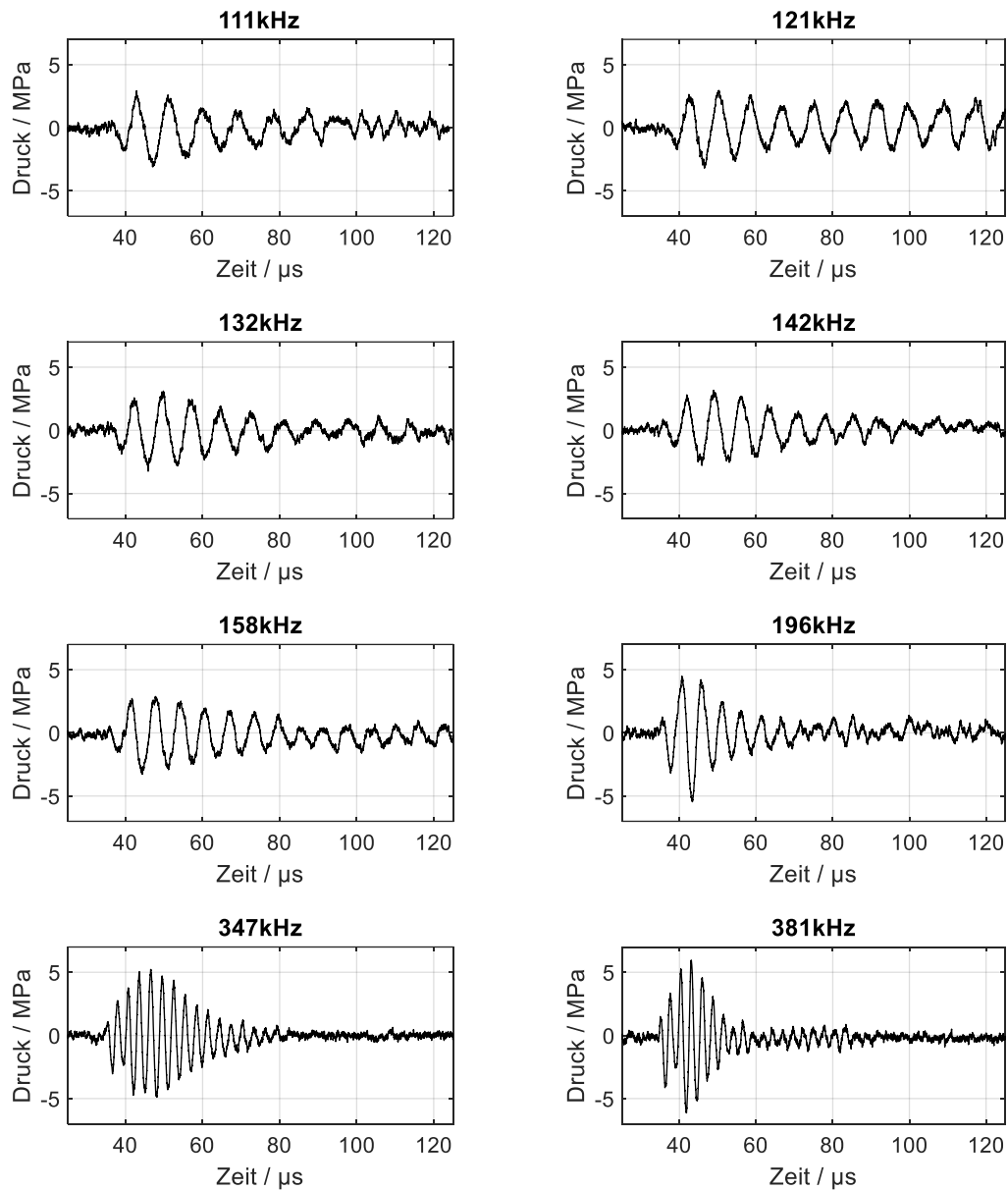


Abbildung 5.48: Gemittelte Druckkurven im geometrischen Fokus bei 2600 V Ladespannung mit Anpassung bei den charakteristischen Frequenzen.

Die Druckkurven unterscheiden sich nicht nur in ihrer Frequenz und den erreichten Spitzendrücken, sondern auch in dem Ausschwingverhalten. Die Anzahl der erreichten Schwingungen liegt zwischen 5 und 10. So schwingen zum Beispiel die Fokusdrücke bei 121, 158 und 347 kHz langsamer aus als bei 196 und 381 kHz. Dieses Ausschwingen bewirkt ein verhältnismäßig höheres PII bei niedrigeren Maximaldrücken (Abbildung 5.49). Bei 2600 V Ladespannung wird der höchste Wert des PII bei 121 kHz erreicht (0,154 mJ/mm²), der niedrigste bei 111 kHz (0,061 mJ/mm²).

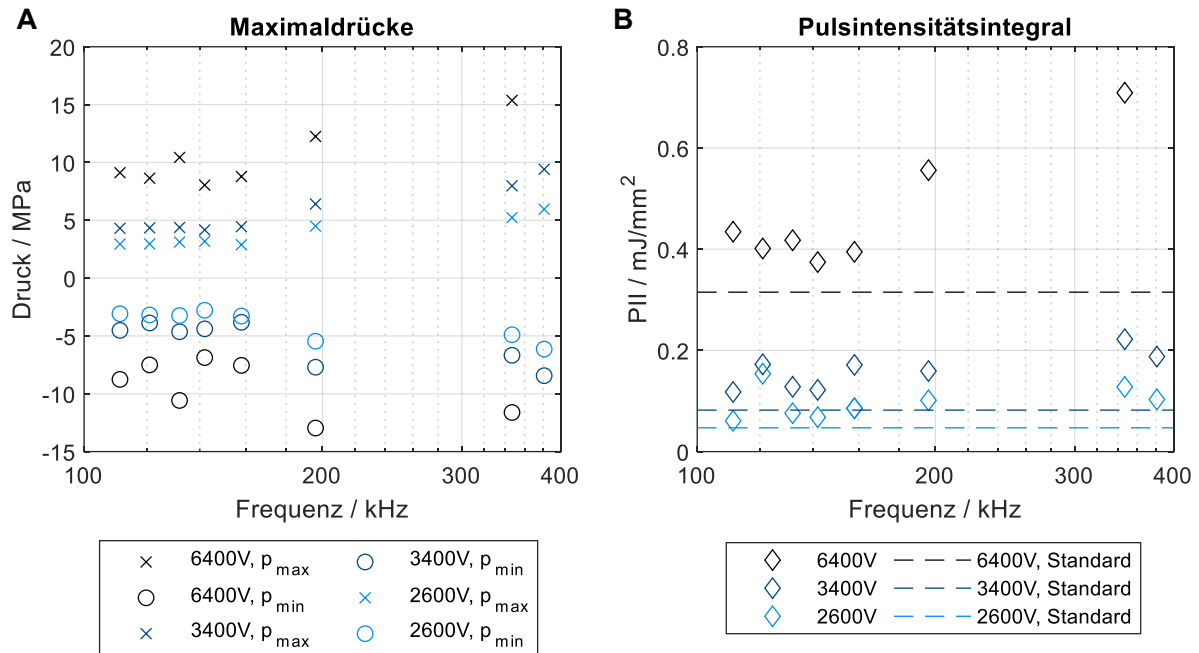


Abbildung 5.49: Druckpulsparameter im geometrischen Fokus in Abhängigkeit von der eingestellten Frequenz der Anpassung und der Ladespannung: positive und negative Spitzendrücke (A) und PII (B).

Mit steigender Ladespannung nehmen die Maximaldrücke und das PII zu (Abbildung 5.49). Das PII liegt bei allen untersuchten Einstellungen mit Anpassungsschaltung oberhalb des PII der Standardeinstellung bei gleicher Ladespannung. Mit Anpassungsschaltung steigt das PII bei 3400 V auf zwischen 0,118 mJ/mm² (111 kHz) und 0,222 mJ/mm² (347 kHz) und bei 6400 V auf zwischen 0,375 mJ/mm² (142 kHz) und 0,709 mJ/mm² (347 kHz). Es ist ein Zusammenhang zwischen den Amplituden der Wandler-spannung und den positiven und negativen Druckamplituden zu erkennen (Abbildung 5.50). Bei der maximalen Ladespannung von 6400 V treten insbesondere bei 347 kHz nichtlineare Effekte auf, die einen höheren positiven als negativen Spitzendruck bewirken. Der höchste positive Spitzendruck von 15,4 MPa wurde bei 6400 V und 347 kHz erreicht. Bei 196 kHz und 6400 V Ladespannung wurde der höchste negative Spitzendruck von -13,0 MPa gemessen.

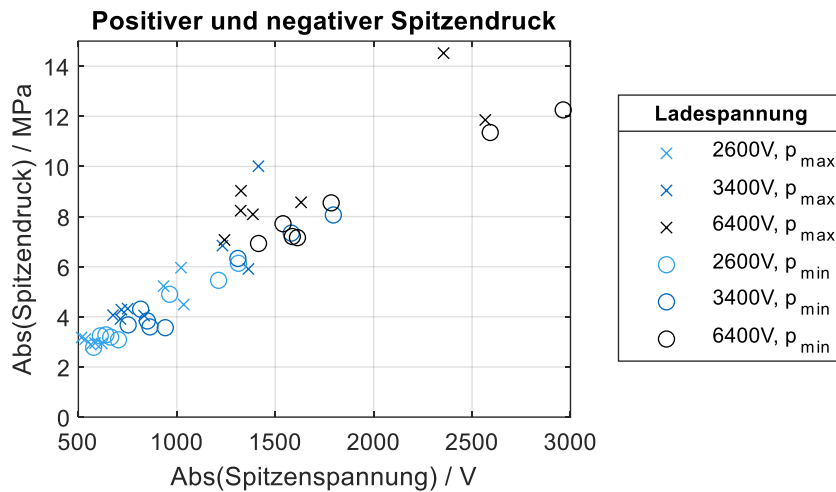


Abbildung 5.50: Spitzendrucke in Abhängigkeit von der am Wandler gemessenen Spannungsamplitude.

Die gemessenen Druckkurven zeigen bei den untersuchten Einstellungen eine hohe Reproduzierbarkeit (Anhang V, Abbildung 7.5). Die generelle Druckpulsform bleibt auch mit steigender Ladespannung erhalten (Abbildung 5.51, A). Bei der höchsten Intensitätsstufe (6400 V) waren aufgrund von Störungen keine Messungen bei der Zielfrequenz von 381 kHz möglich (Abbildung 5.51, B).

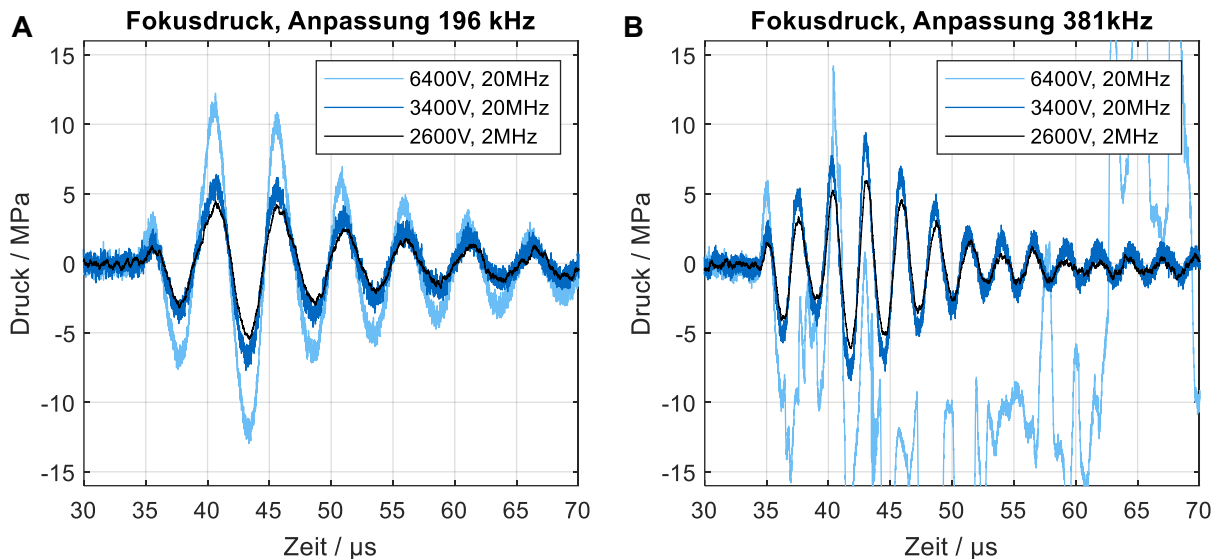


Abbildung 5.51: Vergleich der gemessenen Druckkurven im geometrischen Fokus bei unterschiedlichen Intensitätsstufen mit Anpassung bei 196 kHz (A) 381 kHz (B).

5.3.4 Diskussion und Fazit

Spannung und Strom

Durch die Anpassungsschaltung konnte die Wandlerspannung gezielt zum Schwingen gebracht werden. Während die Wandlerspannung des Standardsystems durchweg positiv ist, schwingt sie durch die Anpassung um null. Dabei ist die Frequenz durch den Austausch der verwendeten Kapazitäten und Induktivitäten in dem untersuchten Bereich einstellbar. Durch die Erhöhung der Güte des erstellten Schwingkreises wurde die erste Spannungsspitze am Wandler abgesenkt und gleichzeitig die Einflüsse von Frequenzen außerhalb der eingestellten Frequenz vermindert. Mit steigender Güte wird also die Bandbreite eines Schwingkreises verringert [Shung & Zippuro 1996; Niknejad 2007; Khan & Khan 2022]. Somit wurde ab einer Güte von 20 mit dem zuvor sehr breitbandigen Wandler eine Schwingung bei einer einzelnen Frequenz erreicht. Bei dieser Güte konnten auch die Einflüsse der anderen Resonanzen in der Nähe der Zielfrequenz ausgeschlossen werden.

Eine zusätzliche Anpassung der Ansteuerung auf die Zielfrequenz durch eine Spule in Reihe zum Kondensator der Ansteuerungseinheit führte zu einem direkten Einschwingen mit der Zielfrequenz und somit einer langsameren Anstiegszeit der Ladespannung. Dadurch wurden im weiteren Verlauf höhere Spannungsamplituden erreicht. Die von der Ansteuerung generierte Spannung ähnelt so der üblicherweise für die Erzeugung von Burst Waves verwendeten Sinusanregung, umfasste jedoch nur eine halbe Schwingung. Dabei ist zu beachten, dass die für die Auslegung des Anpassungsnetzwerks verwendete Impedanzmessung das System im eingeschwungenen Zustand charakterisiert, in dieser Arbeit hingegen transiente Vorgänge das Schwingverhalten beeinflussen. Somit können leichte Abweichungen in der erreichten Frequenz entstehen. Durch die einmalige Anregung ist auch die maximal in das System gegebene Energie pro Puls begrenzt und der Wandler schwingt nach dem Erreichen der Maximalspannung langsam aus.

Das Anpassungsnetzwerk führte bei allen Frequenzen zu einem erhöhten Energieumsatz am Wandler. Die zu Beginn in das System gegebene Energie für das angepasste System war gleich hoch wie für das Standardsystem (160 mJ bei 2600 V Ladespannung). Die am Wandler umgesetzte Energie stieg von 7 % (ohne Anpassung) auf 16 % (111 kHz) bis 33 % (347 kHz) der Gesamtenergie. Durch die zusätzlichen kapazitiven und induktiven Elemente wurde in dem angepassten Modell ein Teil der Energie nicht im betrachteten Zeitraum verbraucht. Der größte Teil der Energie wurde im angepassten System am Parallelwiderstand auf der Ansteuerungsseite ($R_{par,An}$) umgesetzt, nachdem der Kondensator negativ aufgeladen wurde.

Dies zeigt, dass die Diode zwar notwendig ist, um aus dem Standard-System ein schwingendes System zu erzeugen, sie aber auf der anderen Seite eine vollständige Entladung des Kondensators über den Wandler verhindert. Bei der Evaluation der Energie ist zu beachten, dass in dem BVD-Simulationsmodell lediglich die Spannung an den Widerständen gemessen wurde und die so ermittelte Energie am Wandler sowohl in akustische Energie als auch in Wärme umgesetzt werden kann. Eine Möglichkeit für die umfassende Simulation von piezoelektrischen Wandlern inklusive des abgestrahlten Drucks sind FEM Modelle [Abboud et al. 1998; Chen et al. 2021].

Die Simulation und die Messung der Wandlerspannung zeigten eine gute Übereinstimmung. Sie unterschieden sich jedoch in der Dämpfung der Schwingung. So fiel die gemessene Spannung stärker ab als die simulierte. Ein möglicher Grund ist die Annahme idealer Komponenten in der Simulation, während in der Messung parasitäre Widerstände zu einem schnelleren Abklingen führen können. Des Weiteren stimmt der Frequenzgang der Simulation an den einzelnen modellierten Resonanzen gut mit der Messung überein, zeigt jedoch bei einzelnen Frequenzen insbesondere in der Phase Abweichungen. Dies kann auch zu Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen von Simulation und Messung führen. Eine Möglichkeit zur Verbesserung des Modells ist die Optimierung der Berechnung der einzelnen Parameter oder das hinzufügen weiterer RLC-Glieder. Die Verwendung realer Bauteile statt idealer Bauteile für die Ansteuerungssimulation kann auch hier zu einer höheren Genauigkeit führen. Neben FEM Modellen eignen sich komplexere ESBs, wie das Mason- [Mason 1939] oder das KLM-Modell [Krimholtz et al. 1970], um den Aufbau des Wandlers und dessen Einfluss auf das Schwingverhalten zu analysieren [Chen et al. 2021]. Für eine erste Abschätzung der Effekte der Anpassung auf das bestehende System ist das verwendete, weniger komplexe BVD-Modell jedoch ausreichend.

Der am Wandler gemessene Strom zeigte deutliche Abweichungen in der Amplitude zwischen Messung und Simulation. Dabei lag die Amplitude des gemessenen Stroms über den zu erwartenden Werten. Dies ist auf den sehr kleinen Messwiderstand (0,001 Ohm) in Kombination mit Übergangswiderständen des Messaufbaus zurückzuführen. Hinzu kommen teilweise hochfrequente Störungen in den Messungen. Die generelle Form der Kurve stimmt mit der Simulation überein. Aus diesen Gründen sind nur qualitative Aussagen anhand der gemessenen Ströme möglich.

Die FFT der Spannungsmessung zeigte, dass alle Zielfrequenzen mit einer Abweichung von bis zu 3,6 % mit der in dieser Arbeit untersuchten Kombination aus Kondensatorentladung und Anpassungsschaltung einstellbar sind. Das Schwingverhalten, sowie die Amplitude von Strom

und Spannung sind frequenzabhängig und nehmen tendenziell mit steigender Frequenz zu. Dabei ist zu beachten, dass nicht nur die Impedanz des Wandlers je nach Frequenz variiert, sondern auch die Güte des Schwingkreises und der Ansteuerungsseite je nach Einstellung Unterschiede aufweist. Darüber hinaus befindet sich der Wandler nicht im eingeschwungenen Zustand. Zur besseren Bewertung der Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Frequenzen sollten daher zusätzliche Untersuchungen mit einer anderen Ansteuerungseinheit, wie einem Pulser, durchgeführt werden, der eine unabhängige Variation von Amplitude, Frequenz und Schwingungsdauer ermöglicht. In weiteren Versuchen sollten zusätzliche Frequenzen evaluiert werden und dabei neben der Impedanz auch die Admittanz des Systems beachtet werden.

Druckkurven

Die Schallfeldmessungen haben gezeigt, dass die Erzeugung von Burst Waves mit dem vorhandenen Stoßwellengerät aus einer Ansteuerung mittels Kondensatorentladung und einem breitbandigen Stoßwellenwandler durch Hinzufügen eines Anpassungsnetzwerks möglich ist. Die Arbeitsfrequenz der Burst Wave ist abhängig von der Frequenz der am Wandler anliegenden Spannung bzw. des Stroms. Sie ist in dem untersuchten Rahmen zwischen 100 kHz und 400 kHz einstellbar.

Bei der höchsten Intensitätsstufe wurden mit dem kommerziellen angepassten Stoßwellensystem Burst Waves mit fünf bis zehn Schwingungen, einem positiven Maximaldruck von bis zu 15,4 MPa (347 kHz), einem negativen Maximaldruck von bis zu -13,0 MPa (196 kHz) und einem PII von bis zu 0,709 mJ/mm² (347 kHz) erzeugt. Im Vergleich zu dem unangepassten Stoßwellensystem fällt der positive Maximaldruck bei allen Einstellungen geringer aus, während je nach eingestellter Frequenz und eingestellter Ladespannung ein vergleichbarer bis höherer negativerer Maximaldruck und ein höheres PII mit den Burst Waves erreicht werden können. So wurde das PII bei einer Ladespannung von 6400 V von 0,315 mJ/mm² mit der Standardansteuerung auf zwischen 0,375 mJ/mm² und 0,709 mJ/mm² mit der Anpassungsschaltung erhöht. Dies zeigt, dass nicht nur die am Wandler umgesetzte Energie, sondern auch die in den Patienten eingebrachte Energie durch die Anpassungsschaltung erhöht werden kann. Es ist zu beachten, dass das PII ein für die Beschreibung von Stoßwellen genutzter Parameter ist, der insbesondere von der erreichten Maximaldruckamplitude beeinflusst wird, da die Integrationsgrenzen abhängig von dieser festgelegt werden. Bei niedrigen Maximaldrücken werden die Integrationsgrenzen außerdem von dem Messrauschen oder möglichen Störungen beeinflusst. Insbesondere für die Aussagekraft in Bezug auf Burst Waves ist dieser Parameter noch zu untersuchen. Zusätzlich zu dem PII sollte für die Bewertung

der in den Patienten eingebrachten Energie in Zukunft die Gesamtenergie des Schallfeldes zum Beispiel anhand Schallfeldsimulationen wie in Kapitel 5.1 analysiert werden.

Bei der Frequenz von 381 kHz ist bei der höchsten Intensitätsstufe von höheren Druckamplituden auszugehen, insbesondere bei dem Unterdruck, da die Störungen in der Messung auf Kavitation hindeuten. Bei den geringeren Intensitätsstufen wurden bei dieser Frequenz jeweils die höchsten Druckamplituden gemessen. Somit ist es möglich, dass ein höherer negativer Spitzendruck als mit der Standardeinstellung erzeugt werden kann. Eine erneute Druckmessung in einem kavitationsärmeren Medium, wie zum Beispiel in kälterem Wasser, kann zur Bestimmung der Druckkurve dienen.

Der im geometrischen Fokus gemessene positive und negative Spitzendruck nahm mit steigendem Betrag der Spannungsamplitude am Wandler zu. Dabei waren die positiven Druckamplituden bei einigen Einstellungen höher als die negativen Druckamplituden. Ein möglicher Grund dafür ist die nichtlineare Wellenausbreitung bei höheren Intensitätsstufen. Darüber hinaus wird das Erreichen eines eingeschwungenen Zustandes durch die kurze Schwingungsdauer verhindert. Zudem sind die Fokussierungseigenschaften eines Wandlers von dessen der Geometrie und der Arbeitsfrequenz der abgestrahlten Druckkurve abhängig [Hynynen & Jones 2016] und können so die Druckkurve im geometrischen Fokus beeinflussen. Daher sollte der Einfluss des modifizierten Schwingverhaltens auf die Schallausbreitung untersucht werden, um so die Ergebnisse der Schallfeldmessung zusätzlich einordnen zu können.

Fazit

Der in dieser Arbeit untersuchte Wandler ist grundsätzlich sowohl für die Erzeugung von Stoßwellen, als auch für die Erzeugung von Burst Waves geeignet, obwohl er nicht für das Schwingen bei einer einzelnen Frequenz ausgelegt ist. Die Frequenz der Burst Waves ist zwischen 100 und 400 kHz einstellbar. Die Form der Wandlerspannung und somit auch die Frequenz des abgestrahlten Signals kann anhand der Simulationen mit dem BVD-Modell abgeschätzt werden.

Durch Veränderungen an der Ansteuerung sind weitere Änderungen in der Druckpulsform des bestehenden Wandlers denkbar, um entweder die Schwingungsdauer oder die Amplitude zu erhöhen. Durch Änderungen des Anpassungsnetzwerk kann die Güte des Schwingkreises erneut erhöht werden oder der Einfluss der Widerstände reduziert werden. Die pro Puls in das System gegebene Gesamtenergie kann durch die eine höhere Kapazität des Kondensators C_{An}

oder durch mehrfaches Anregen des Schwingkreises, zum Beispiel mit Tandem-Pulsen, erhöht werden. Durch die Kombination mit akustischen Linsen ist eine zusätzliche räumliche Schallfeldformung möglich.

Im Anschluss sollten die mit den unterschiedlichen Wellenformen erreichten Effekte anhand von Kavitationsmessungen und Gewebephantomen evaluiert werden. Dabei kann die Frequenz je nach gewünschter Anwendung angepasst werden. Zusätzlich sollte die Dauerfestigkeit des Wandlers bei dem veränderten Schwingverhalten untersucht werden. Bei längeren Schwingungen sollte auch die Erwärmung des Wandlers analysiert und bei Bedarf eine Kühlung eingebaut werden. Für die weitere technische Evaluation insbesondere des Zusammenhangs zwischen dem erzeugten Schallfeld und der Wandlerspannung oder dem -strom ist die Bestimmung des Oberflächensignals am Wandler notwendig. Dies kann sowohl anhand von Schallfeldmessungen und akustischer Holografie als auch mittels Wandlermodellierung umgesetzt werden. Dabei haben Simulationen den Vorteil, dass sie auch dazu genutzt werden können, synthetische Wandler und Ansteuerungen zu modellieren, die bisher noch nicht existieren. Die vorgestellte Methodik zur Auslegung der Anpassungsschaltung ist auf andere piezoelektrische Stoßwellenwandler übertragbar. So können weitere Wandler mit anderen Fokussierungseigenschaften und höheren Fokusdrücken analysiert werden, deren Aufbau auf die Zielfrequenz abgestimmt ist.

6 Evaluation des Potenzials modifizierter Schallfeldparameter

Die technische Bewertung der Schallfelder hat gezeigt, dass die räumlichen Schallfeldparameter des untersuchten Stoßwellenwandlers durch akustische Linsen modifiziert werden können und die zeitlichen Druckpulsparameter mit Hilfe einer Anpassungsschaltung variiert werden können. Die technischen Parameter können als Anhaltspunkte für mögliche Effekte dienen, sind jedoch nicht direkt übertragbar auf die Situation in vivo. Im Folgenden wird in Bezug auf potentielle klinischen Anwendungsszenarien und Zielvorgaben abgeschätzt, welche Wirkung mit den im Rahmen dieser Arbeit erzeugten Schallfeldern hervorgerufen werden kann und welche möglichen Anwendungsgebiete sich daraus erschließen. Dazu werden die Schallfeld- und Druckpulsformen zunächst anhand von Anforderungen und Werten aus der Literatur eingeordnet. Für eine weitere erste Abschätzung der möglichen Wirkung der erzeugten Burst Waves werden die Kavitationseigenschaften in Wasser untersucht. Abschließend wird die Möglichkeit zur Kombination der räumlichen und zeitlichen Schallfeldformung evaluiert.

6.1 Evaluation der modifizierten Schallausbreitung

Die in Kapitel 5 beschriebenen Simulationen und Messungen der Schallfelder haben gezeigt, dass das Schallfeld eines gekrümmten therapeutischen Stoßwellenwandlers mit akustischen Linsen gezielt modifiziert werden kann. Die Evaluation des hieraus erwachsenden Potentials erfolgt hier zunächst anhand von Anforderungen zu exemplarischen Anwendungen aus der Literatur.

Die Fokusverschiebungslinse kann verwendet werden, um die Eindringtiefe für einzelne Behandlungen zu erhöhen, ohne dass ein zusätzlicher Wandler angeschafft werden muss. Dies ist zum Beispiel bei der Behandlung von Menschen mit höherem Körperfettanteil oder zum Erreichen tiefliegender Behandlungszonen von Vorteil. Mit der Fokusvergrößerungslinse kann ein breiterer Fokus erreicht werden. Diese Schallfeldform könnte bei großen Behandlungsbereichen von Vorteil sein, wie sie unter anderem bei der Wundheilung vorkommen [Mittermayr et al. 2012]. Durch die Linienfokuslinse kann mit einem punktförmigen Wandler ein linienförmiger Fokus in radialer Richtung erzeugt werden. Wandler mit linienförmigem Fokus werden zum Beispiel bei der Behandlung von muskuloskelettalen Schmerzen [Loske 2017] oder erektiler Dysfunktion [Reisman et al. 2015] eingesetzt. Der Vorteil bei der Verwendung

akustischer Linsen ist, dass diese verwendet werden können, um mit dem gleichen Wandler unterschiedliche Schallfeldformen zu erzeugen.

Besonders in den Anwendungsbereichen außerhalb der Lithotripsie ist jedoch die Eignung der räumlichen Schallfeldformen für die unterschiedlichen Anwendungen noch nicht ausreichend erforscht. Eine weitere Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Schallfeldform und der erzeugten Wirkung ist notwendig, um die Schallfelder entsprechend für die einzelnen Anwendungen auszulegen. Für eine Abschätzung der klinisch wirksamen Parameter sind insbesondere systematische in vitro und in vivo Untersuchungen der Effekte durch Biologen und Ärzte hilfreich. Akustische Linsen können als Grundlage für diese Untersuchungen dienen.

6.2 Einfluss des modifizierten Schwingverhaltens auf die Schallausbreitung

Die mit der modifizierten Ansteuerung erzeugten Druckkurven wurden zuvor im geometrischen Fokus gemessen. Die Form der vom Wandler abgestrahlten Druckkurven kann in Kombination mit der Wandlergeometrie auch die räumlichen Schallfeldparameter beeinflussen [Hynynen & Jones 2016]. Für eine Einordnung der zuvor gemessenen Druckpulsp Parameter wird daher im Folgenden das Zusammenspiel der Geometrie des verwendeten Wandlers (F07G3) mit den Druckkurven bei den charakteristischen Frequenzen evaluiert. Die Ergebnisse dienen auch der Einordnung der zuvor ermittelten Druckpulsp Parameter im geometrischen Fokus.

6.2.1 Material und Methoden

Der Einfluss der Arbeitsfrequenz der Burst Waves auf die Schallfeldparameter wurde anhand von Schallfeldsimulationen in Wasser ($T = 22.4\text{ }^{\circ}\text{C}$) untersucht. Dazu wurde das in Kapitel 4.5 beschriebene Simulationsmodell angepasst und die Funktion *kpaceFirstOrderAS* genutzt mit einer Gitterweite von 0,5 mm. Sowohl die Wandlergeometrie (F07G3) als auch die Amplitude des Oberflächensignals und die Anzahl der Schwingungen wurden konstant gehalten. Lediglich die Frequenz wurde variiert. Die Simulationen wurden bei allen charakteristischen Frequenzen durchgeführt. Die verwendeten Oberflächensignale wurden künstlich mit der MATLAB k-Wave Funktion *toneBurst* erstellt (Abbildung 6.1).

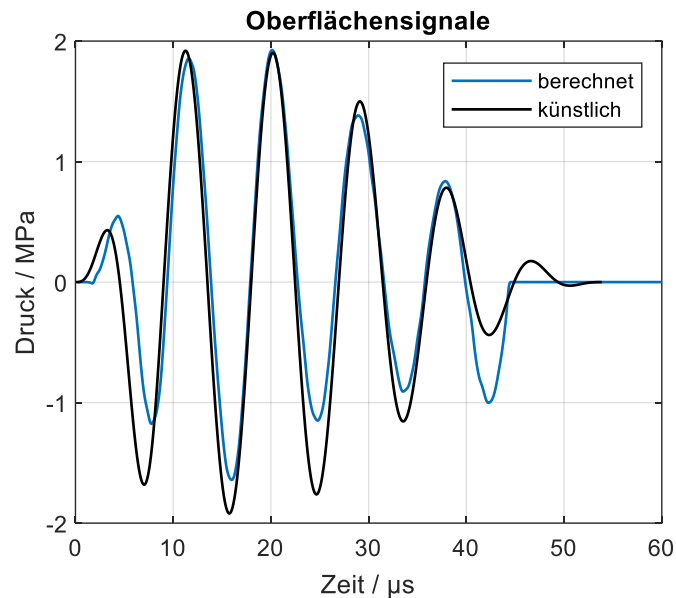


Abbildung 6.1: Vergleich des aus der Druckmessung berechneten Oberflächensignals mit dem künstlich erstellten Oberflächensignal bei 111 kHz.

Als Grundlage diente ein aus dem gemessenen Fokusdruck (111 kHz, 3400 V) berechnetes Oberflächensignal. Dazu wurde wie in Kapitel 4.5.1 beschrieben aus dem Fokusdruck das vom Wandler abgestrahlte Signal mittels Rayleigh Integral bestimmt. Das ermittelte Oberflächensignal wurde normiert, sodass seine Amplitude (0,19 MPa) der des abgestrahlten Signals bei 1000 V Ladespannung entspricht. Basierend auf der ermittelten Signalforn wurde das künstliche Oberflächensignal erstellt, welches den Vorteil bietet, dass der Einfluss der Frequenz isoliert bewertet werden kann, während weitere Parameter wie die Druckamplitude konstant bleiben. Die Anzahl der Schwingungen der künstlichen Oberflächensignale wurde auf sechs festgelegt, darunter eine zum Einschwingen und vier zum Ausschwingen. Die simulierte Maximaldruckverteilung und die Position des akustischen Fokus wurden evaluiert. Die Simulationsergebnisse dienen im Anschluss zur Einordnung der in vitro gemessenen Druckkurven.

6.2.2 Ergebnisse

Der akustische Fokus liegt in radialer Richtung auf der Bündelachse. Mit sinkender Frequenz ist eine axiale Verschiebung in Richtung des Wandlers zu beobachten (Abbildung 6.2). So befindet sich der akustische Fokus bei 111 kHz um 10,5 mm näher am Wandler als der geometrische Fokus. Zusätzlich wird die Maximaldruckverteilung flacher und somit auch der Spitzendruck im akustischen Fokus geringer. Dieser liegt für die höchste untersuchte Frequenz von 381 kHz bei 1666 % der Amplitude des Oberflächensignals und für 111 kHz bei 549 %. Im geometrischen

Fokus ist der positive Spitzendruck für 381 kHz mit 1635 % des Oberflächensignals 3,4-mal so hoch wie für 111 kHz mit 488 % des Oberflächensignals bei gleicher Amplitude des am Wandler abgestrahlten Signals und linearer Wellenausbreitung.

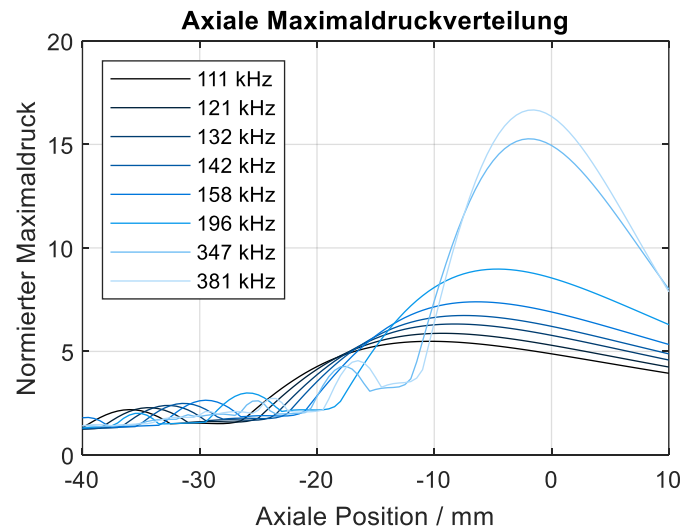


Abbildung 6.2: Simulierte Maximaldruckverteilung in Ausbreitungsrichtung normiert auf die Amplitude des Oberflächensignals mit dem geometrischen Fokus bei 0 mm.

6.2.3 Diskussion

Der im geometrischen Fokus gemessene Druck wird auch durch die Geometrie des Wandlers, Nichtlinearitäten und die Arbeitsfrequenz des Druckpulses beeinflusst. Der Einfluss der Frequenz auf die Fokussierung des Wandlers wurde in den Schallfeldsimulationen gezeigt. Insgesamt ist also davon auszugehen, dass bei allen untersuchten Frequenzen höhere Maximaldrücke erreicht wurden als die, die im geometrischen Fokus gemessen wurden. Die beobachtete Frequenzabhängigkeit stimmt mit Ergebnissen von Hynynen & Jones überein, die den Einfluss der Arbeitsfrequenz und der Wandlergeometrie auf die Fokussierung eines Ultraschallwandlers gezeigt haben [Hynynen & Jones 2016]. Der in dieser Arbeit untersuchte Wandler weist insbesondere bei den Frequenzen unter 200 kHz lediglich eine schwache Fokussierung und eine starke Fokusverschiebung auf. Somit lassen die im geometrischen Fokus gemessenen Druckkurven keine direkten Rückschlüsse auf die tatsächlich vom Wandler umgesetzte Leistung zu. Dies sollte bei der Einordnung der Ergebnisse aus Kapitel 5.3.3 berücksichtigt werden. Durch eine Abstimmung der Ansteuerung, der Wandlergeometrie und der Frequenzantwort des Wandlers, welche durch den Aufbau des Wandlers und die dafür verwendeten Materialien bestimmt wird, kann die Form der Burst Waves im Fokus weiter optimiert werden.

6.3 Evaluation des modifizierten Schwingverhaltens

Die mit dem F07G3 erzeugten Burst Waves (Abbildung 6.3) erreichen verglichen mit den in Kapitel 2.3.3 vorgestellten Wellenformen die negativen Spitzendrücke der Pulse zur Kavitationsentfernung und der Burst Wave Lithotripsie bereits, während für Histotripsie-Anwendungen teilweise noch niedrigere Unterdrücke benötigt werden.

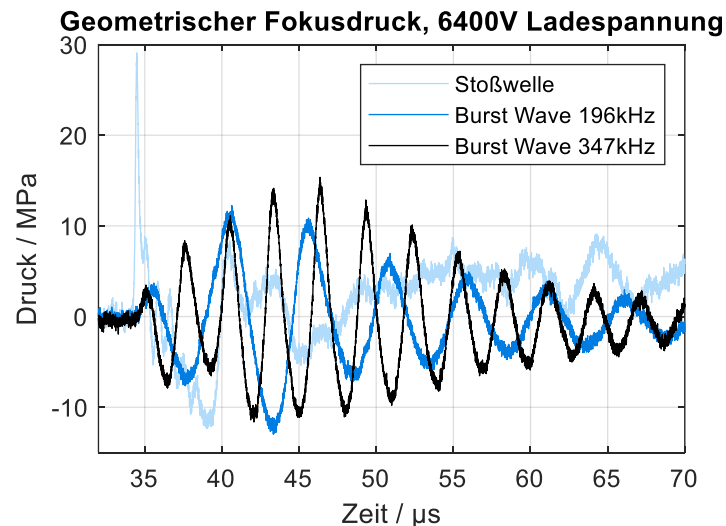


Abbildung 6.3: Vergleich von einer Stoßwelle und zwei Burst Waves erzeugt mit dem F07G3 Wandler bei der höchsten Intensitätsstufe.

Auch die positiven Spitzendrücke der meisten anderen Burst Wave Formen sind mit dem hier vorgestellten System zu erzeugen, jedoch ist die Dauer der Pulse kürzer als zum Beispiel die Dauer von Pulsen zur Kavitationsentfernung oder solchen, die bei der *Boiling* Histotripsie verwendet werden (Tabelle 6.1). Hinzu kommt, dass bei der *Boiling* Histotripsie gleichzeitig sehr hohe positive Spitzendrücke zusammen mit nichtlinearen Effekten benötigt werden, um eine Siedeblase und anschließend Kavitation zu erzeugen [Khokhlova et al. 2015]. Die Arbeitsfrequenz der mit dem F07G3 Wandler erzeugten Burst Waves, sowie die maximal erreichte Pulswiederholrate liegen im Vergleich zu anderen Systemen im unteren Bereich.

Somit bietet die hier vorgestellte Anpassungsschaltung die Möglichkeit, sowohl die Wirkung von Stoßwellen und Burst Waves für die Zerstörung von Harnsteinen zu vergleichen als auch die Wirkung von Kavitationsentfernungspulsen zwischen den Stoßwellen zu untersuchen. Für die Gewebeablation sollten die negativen Spitzendrücke erhöht werden und Kavitationsmessungen mit und ohne Gewebephantom durchgeführt werden. Eine Möglichkeit zur Erhöhung der Druckamplituden ist die Erzeugung von Burst Waves mit einem größeren Wandler, wie zum Beispiel einem Lithotripter.

Tabelle 6.1: Vergleich der Druckpulsparameter mit Werten aus der Literatur. Mit dem F07G3-Wandler bereits erreichbare Literaturwerte sind grün und fett gedruckt.

	F07G3-Wandler		Blasen- entfernung	BW Litho- tripsie	Histotripsie	
	BW	SW			Cav. Cloud	Boiling
$p_{\min}$ / MPa	-3 bis -13	-6 bis -11	-0,2 bis -2	-3 bis -9	-10 bis -28	-10 bis -20
$p_{\max}$ / MPa	3 bis 15	9 bis 30	0,2 bis 2	7	bis zu 80	bis zu 85
PWR / Hz	1 bis 12	1 bis 12	2 bis 1e3	6,5 bis 200	1 bis 1e3	0,5 bis 10
f / kHz	100 bis 400	Breitband	370 bis 2e3	170 bis 830	250 bis 3e3	1e3 bis 3e3
Anzahl Schwingungen (T_T)	5 bis 10 (30 μ s)	1 (9 μ s)	(500 bis 1,5e3 μ s)	10 bis 100	1 bis 25	100 bis >10e3
Referenz	Kapitel 5.3, [Elvation Medical GmbH 2022]	Kapitel 5.2, [Elvation Medical GmbH 2022]	[Alavi Tamaddoni et al. 2019; Duryea et al. 2015a; Duryea et al. 2015b; Duryea et al. 2014b]	[Maeda et al. 2015; Maeda et al. 2018; Ramesh et al. 2020; Maxwell et al. 2020; Bailey et al. 2022; Raskolnikov et al. 2022]	[Vlaisavljevich et al. 2014; Xu et al. 2021; Hall et al. 2005]	[Xu et al. 2021; Pakh et al. 2019; Maxwell et al. 2012; Dubinsky et al. 2020]

Eine veränderte Ansteuerung in Form eines Pulsers anstelle der Kondensatorentladung kann länger schwingende Pulse und höhere Pulswiederholraten ermöglichen. Dabei sollten neben dem Schallfeld auch die Lebensdauer des Wandlers und die Hitzeentwicklung im Wandler evaluiert werden. Das in dieser Arbeit beschriebene Burst Wave-System unterscheidet sich von den anderen Geräten nicht nur in der Ansteuerung, sondern auch im Aufbau des Wandlers. Dieser hat eine breitbandige Frequenzantwort und ist im Gegensatz zu FUS-Wandlern ursprünglich nicht für das Schwingen bei einzelnen Frequenzen, und damit nicht für Burst Waves, ausgelegt. Wie in Kapitel 2.2 beschrieben ist ein Zusammenspiel der einzelnen Parameter wichtig, um die gewünschten Effekte zu erzielen. Daher sollten die Effekte der in dieser Arbeit beschriebenen Burst Waves experimentell evaluiert und die Parameter basierend auf den Ergebnissen optimiert werden.

Der Einfluss der Wellenform auf die erzeugten Effekte kann zunächst anhand von in vitro Messungen abgeschätzt werden. Der Vorteil von Messungen in Wasser ist, dass hier das Schallfeld bekannt ist und die Bedingungen reproduzierbar sind. Die Ergebnisse sind unter anderem aufgrund der Dämpfungseigenschaften von Gewebe und unterschiedlichen Kavitationsgrenzwerten nicht direkt auf die Wirkung in vivo übertragbar. Dennoch bieten sie einen ersten Anhaltspunkt dafür, welche Effekte mit den untersuchten Schallfeldern erreicht werden können. Im Folgenden wird der Einfluss der Druckpulsform auf die sekundäre Kavitation

in Reinstwasser untersucht. Dabei werden Stoßwellen mit Burst Waves verglichen, die mit dem gleichen Wandler aber unterschiedlicher Ansteuerung erzeugt wurden.

6.3.1 Material und Methoden

Die Messungen sekundärer Kavitation wurden mittels B-Mode-Ultraschall durchgeführt, unter Verwendung des in Kapitel 4.1.3 beschriebenen Prüfstands. Die Wassertemperatur lag bei $21,7 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Neben den Messungen in entgastem Reinstwasser wurden auch Messungen mit einer zusätzlichen Grenzfläche vorgenommen. Dazu wurde die Unterkante einer Latexhalterung im geometrischen Fokus des Wandlers positioniert (Abbildung 6.4, A).

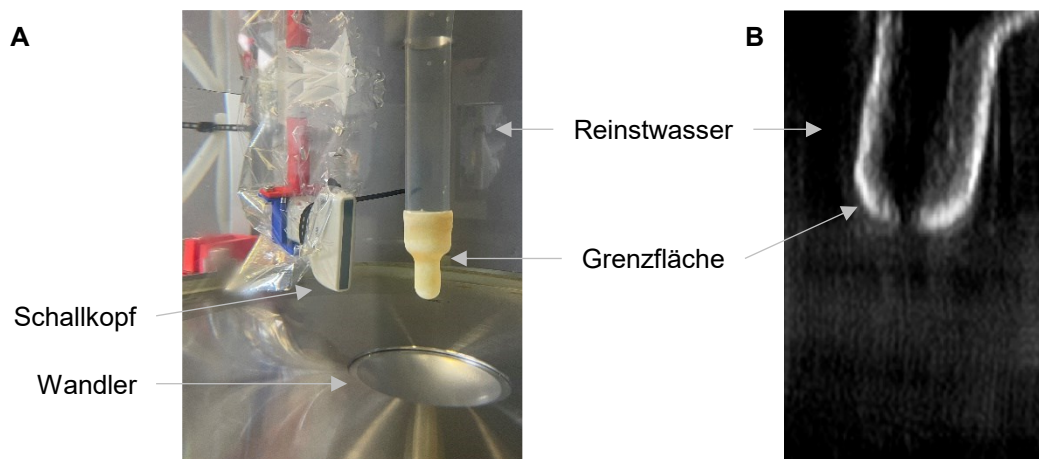


Abbildung 6.4: Versuchsaufbau für die Kavitationsmessung (A) und Beispiel eines für die Auswertung genutzten Referenzbildes mit Grenzfläche ohne Kavitation (B).

Es wurden vier verschiedene Wellenformen mit dem F07G3-Wandler bei einer Ladespannung von 6400 V und einer Pulswiederholrate von 1 Hz untersucht. Das kommerzielle Stoßwellensystem wurde mit dem angepassten Burst Wave-System bei den Frequenzen 196, 347 und 381 kHz verglichen. Diese Frequenzen wurden ausgewählt, da aufgrund der Schallfeldmessungen (Kapitel 5.3.3) hier die Auftretenswahrscheinlichkeit von Kavitation am höchsten war. Die Anpassungsschaltung wurde wie in Kapitel 5.3 beschrieben umgesetzt. Bei jeder Einstellung wurden $n = 3$ Videos mit einer Dauer von 30 s aufgenommen. Dabei zeigen die Videos jeweils den letzten von zehn aufeinanderfolgenden Schüssen. Zur Auswertung wurden die Einzelbilder der Videos mit einem Referenzbild ohne Kavitation (Abbildung 6.4, B) verglichen und für jedes Video die maximale Anzahl der veränderten Pixel bestimmt.

6.3.2 Ergebnisse

Die Messungen in Wasser ohne Grenzfläche zeigten keine Kavitation, während an der Grenzfläche bei allen Einstellungen Kavitation auftrat. Diese lag für die Stoßwelle ($p_{\min} = -11,4$ MPa) und die Burst Wave mit 347 kHz ($p_{\min} = -11,6$ MPa) und 381 kHz ($p_{\min} = -8,4$ MPa) in einem vergleichbaren Bereich (Abbildung 6.5, A). Am meisten Kavitation wurde mit den Burst Waves bei 196 kHz erzeugt (Abbildung 6.5, B, C). Bei dieser Einstellung wurde zuvor ein negativer Spitzendruck von $p_{\min} = -13,0$ MPa gemessen und die Fläche, die im Ultraschall Kavitation zeigte, war im Mittel 4,7-mal so groß wie bei der Stoßwelle ohne Anpassungsnetzwerk.

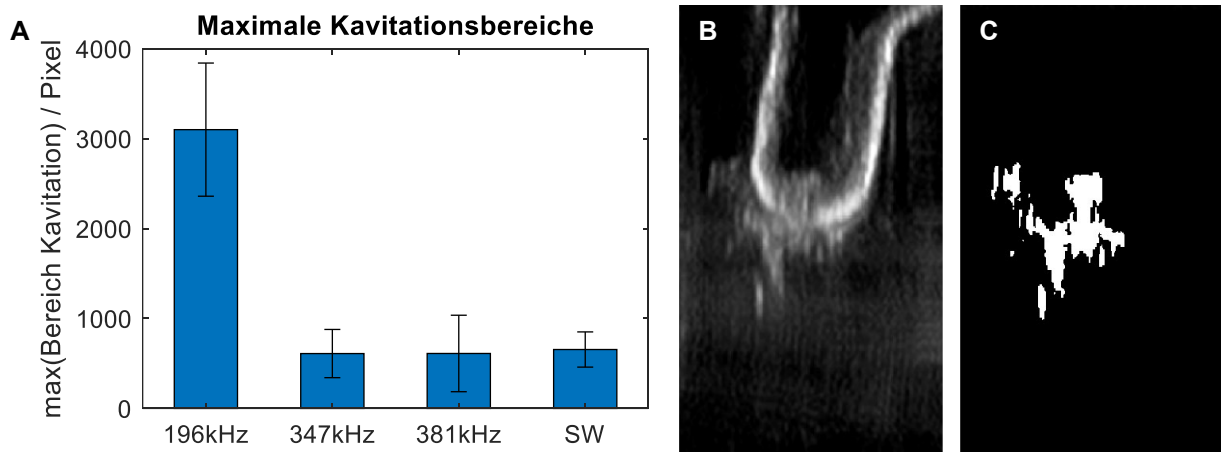


Abbildung 6.5: Maximale Ausdehnung der detektierten Kavitation bei verschiedenen Einstellungen (A) und Beispiel einer Ultraschallaufnahme mit Kavitation (B) und der daraus mit der automatischen Auswertung ermittelten Fläche (C).

6.3.3 Diskussion

Die Messungen haben gezeigt, dass mit den in dieser Arbeit erzeugten Wellenformen Kavitation erzeugt werden kann. Während bei den Messungen in Wasser ohne Grenzfläche keine sekundäre Kavitation detektiert wurde, wurde diese durch die zusätzliche Grenzfläche begünstigt. Am meisten Kavitation wurde durch die 196 kHz Burst Waves erzeugt. Bei dieser Einstellung wurde zuvor auch der höchste Unterdruck gemessen (Kapitel 5.3.3). Hinzu kommt, dass der Kavitationsgrenzwert mit steigender Frequenz erhöht wird [Apfel 1970; Khokhlova & Hwang 2011; Thanh Nguyen et al. 2017]. Bei allen weiteren untersuchten Einstellungen war die erzeugte Kavitation vergleichbar. Bei den Burst Waves mit einer Frequenz von 381 kHz war die Kavitation geringer als bei 196 kHz, obwohl die Störungen bei den Schallfeldmessungen auf ein anderes Ergebnis hindeuteten (Abbildung 5.51, B). Mögliche Gründe dafür sind eine schlechtere Wasserqualität zum Ende der Schallfeldmessungen, welche Kavitation begünstigt oder die leichten Variationen der einzelnen Komponenten der Anpassungsschaltung zwischen den

Schallfeld- und den Kavitationsmessungen, die auch zu Änderungen in der Druckpulsform führen kann. Darüber hinaus ist es möglich, dass die Störungen in der Druckmessung nicht durch Kavitation, sondern durch Beeinträchtigungen der Messinstrumente durch elektromagnetische Felder erzeugt wurde. Daher sollten diese bei weiteren Messungen zusätzlich geschützt werden.

Mit dem in dieser Arbeit untersuchten therapeutischen Stoßwellenwandler können bereits Wellenformen erzeugt werden, die Kavitation bewirken. Sowohl die Stoßwellen, die mit der Standardansteuerung generiert wurden, als auch die Burst Waves führten im Wasserbad zu Kavitationseffekten. Für eine höhere Wahrscheinlichkeit dieser Effekte und die Anwendung zur Gewebeerstörung sollten stärker negative Druckamplituden erreicht werden. Dazu kann sowohl eine Optimierung der Anpassungsschaltung untersucht werden als auch ein anderer Wandler verwendet werden, durch dessen Aufbau höhere Druckamplituden begünstigt werden.

Die Messungen mit B-Mode-Ultraschall in Wasser dienen zur ersten Abschätzung möglicher Effekte, sind jedoch nicht direkt übertragbar auf die Wirkung in vivo. Daher sollten weitere primäre und sekundäre Kavitationsmessung in Gewebephantomen oder Gewebe durchgeführt werden. Schallfeldsimulationen oder Berechnungen der Dämpfung können zusätzlich Aufschluss über die dabei erzielten Druckpulsparameter geben.

6.4 Kombination der räumlichen und zeitlichen Schallfeldformung

Die bisherigen Untersuchungen zur Anpassung des Schallfeldes eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers haben gezeigt, dass gezielte Veränderungen sowohl der räumlichen als auch der zeitlichen Parameter möglich sind. Dies wurde durch Anpassungsschaltungen zur Erzeugung von Burst Waves und durch Linsen, die das Prinzip der Phasenverschiebung nutzen, umgesetzt. Phasenverschiebungslinsen erzeugen das Zielschallfeld durch die Überlagerung verschiedener Perioden des Signals. Stoßwellen sind aufgrund der kurzen, stark gedämpften Schwingung daher nur eingeschränkt für die Kombination mit diesen Linsen geeignet. Durch die Kombination der Linsen mit den im Vergleich zu den Stoßwellen länger schwingenden Burst Waves wird im Folgenden untersucht, inwieweit das hinter der Linse entstandene Schallfeld verändert werden kann und ob so eine höhere Übereinstimmung mit dem Zielschallfeld erreicht wird.

6.4.1 Material und Methoden

Das in Kapitel 5.1.1 beschriebene Simulationsmodell inklusive Linse wurde verwendet, um die Kombination aus einem schwingenden Drucksignal und der Linse zu untersuchen. Dazu wurde das Oberflächensignal aus den Burst Wave Schallfeldsimulationen (Kapitel 6.2) mit einer Frequenz von 121 kHz in die Simulation gegeben. Die Frequenz wurde gewählt, da die Linse für diese ausgelegt ist. Die Amplitude wurde so skaliert, dass sie der des Stoßwellen-Oberflächensignals bei einer Ladespannung von 6400 V entspricht (Abbildung 6.6). Die vergrößerte, optimierte Linse zur Fokusvergrößerung wurde für die Schallfeldsimulation verwendet. Die Größe und Form der Fokuszonen wurden analysiert und mit den Schallfeldparametern verglichen, die mit der optimierten Linse und dem Stoßwellen-Oberflächensignal erzeugt wurden (Kapitel 5.1).

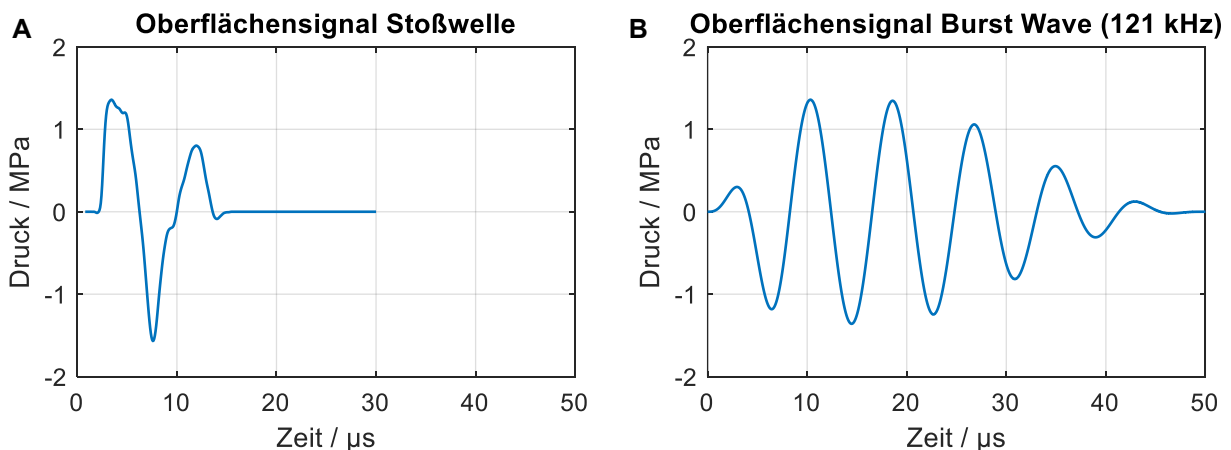


Abbildung 6.6: Oberflächensignale: Stoßwelle berechnet bei 6400 V Ladespannung (A) und 121 kHz Burst Wave (B).

6.4.2 Ergebnisse

Die Analyse der Maximaldruckverteilung zeigt einen vollständig geschlossenen Ring der -6dB-Zone bei der Verwendung der Burst Waves anstelle der Stoßwelle (Abbildung 6.7). Für die Auswertung wurde die akustische Fokusebene wie in Kapitel 5.1 bei der Fokusvergrößerungslinse als die Ebene mit der größten 4MPa-Zone definiert. In dieser Ebene war die 4MPa-Zone nicht ringförmig und um 6 mm vom geometrischen Fokus in Richtung Wandler verschoben, aber mit einem Maximum von 66 mm² etwas größer als die mit der Stoßwelle erzeugte 4MPa-Zone (60 mm²). In axialer Richtung waren die Fokuszonen sehr langgezogen mit vielen Nebenfoki. Daher hob sich der akustische Fokus ($p_{\max} = 5,3$ MPa bei $z = -8$ mm) nicht sehr deutlich von den umliegenden Druckamplituden ab.

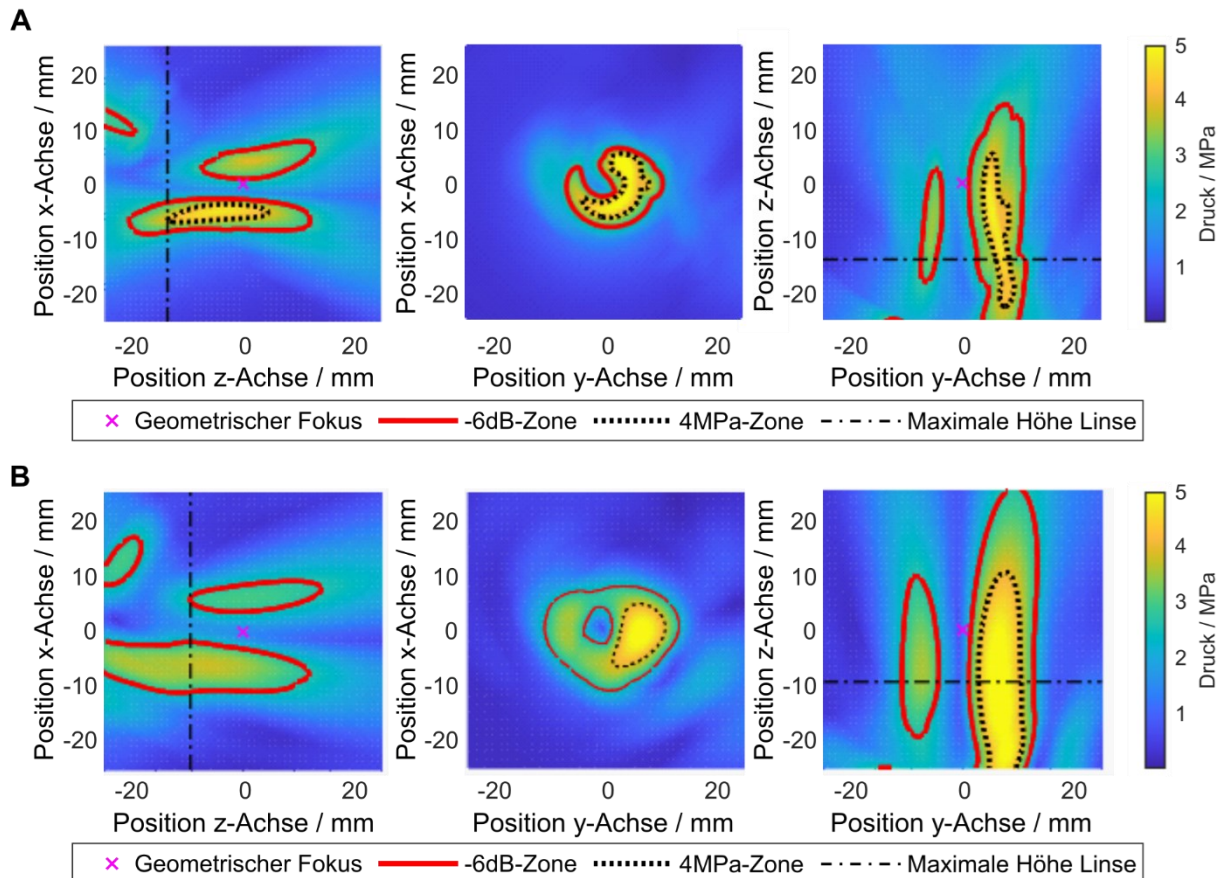


Abbildung 6.7: Simulierte Maximaldruckverteilung hinter der optimierten Linse zur Fokusvergrößerung: Vergleich zwischen Stoßwellen (A) und 121 kHz Burst Waves (B). Die xy-Schnittebene ist die akustische Fokusebene.

6.4.3 Diskussion

Die berechneten Linsen sind für die Schallfeldformung von Stoßwellen und Burst Waves geeignet. Aufgrund des verwendeten Prinzips der Phasenverschiebung wird das Zielschallfeld durch den Einsatz von schwingenden Oberflächensignalen besser angenähert als mit Stoßwellen. In Zukunft sollte untersucht werden, ob bessere Ergebnisse mit höheren Frequenzen, zum Beispiel 381 kHz, erreicht werden können, da der akustische Fokus des hier untersuchten Wandler bei dieser Frequenz näher am geometrischen Fokus liegt (Kapitel 6.2).

Die hier beschriebenen Ergebnisse dienen für eine erste Einschätzung der möglichen erzeugten Schallfelder, sind jedoch nicht direkt übertragbar, da das verwendete Oberflächensignal der Burst Waves künstlich erstellt und nicht aus den Messungen berechnet wurde. Für eine Analyse der in vitro zu erwartenden Schallfelder sollte zunächst das Oberflächensignal bei den unterschiedlichen Burst Wave Einstellungen ermittelt werden. Eine Möglichkeit zur Bestimmung des Oberflächensignals ist die akustische Holografie [Sapozhnikov et al. 2003].

7 Diskussion und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Variationsmöglichkeiten der Schallfeldparameter eines piezoelektrischen Stoßwellengeräts zu untersuchen und so die Anpassbarkeit an unterschiedliche Anwendungen zu evaluieren. Insbesondere in der ESWT gibt es eine Vielzahl an Geräten, die sich in den abgestrahlten Schallfeldern teilweise stark unterscheiden, aber für die Behandlung der gleichen Indikationen eingesetzt werden. Gleichzeitig werden ähnliche mechanische Effekte auch durch fokussierten Ultraschall erzeugt. Auf der anderen Seite wird ein einzelnes Stoßwellengerät oft für die Behandlung unterschiedlichster Indikationen verwendet. Durch die steigende Anzahl an Indikationen werden auch die Anforderungen an die Schallfelder vielfältiger. Die Zusammenhänge zwischen den erzeugten Wirkmechanismen und den Druckpulsparametern sind jedoch noch nicht vollständig erforscht. Daher wurde zunächst eine Messumgebung aufgebaut, anhand derer die Schallfelder technisch bewertet werden können. Im Anschluss wurden Methoden entwickelt und bewertet, um die räumlichen und zeitlichen Schallfeldparameter eines kommerziellen Systems zu verändern. Abschließend wurden die möglichen Wirkmechanismen dieser Schallfelder evaluiert.

In Kapitel 4 wurde eine Messumgebung vorgestellt, anhand derer die Schallfelder von Stoßwellengeräten **technisch bewertet** werden können. Neben der Schallfeldcharakterisierung mittels der zeitlichen Druckpulsparameter und der räumlichen Schallfeldparameter dienen der Kavitationsmessplatz und die Steinfragmentierung der Evaluation mechanischer Effekte in vitro. Die in vitro Messplätze basieren auf etablierten Methoden und liefern reproduzierbare Ergebnisse. Die Schallfeldcharakterisierung kann nach der Norm DIN EN 61846 durchgeführt werden. Die Funktionalität der Prüfstände zur Bewertung der mechanischen Effekte wurde anhand von Messungen der Kavitation und der Steinfragmentierung mit einem Lithotripter bei unterschiedlichen Pulswiederholraten verifiziert. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass in dem Prüfstand mit steigender Pulswiederholrate der Fragmentierungskoeffizient verringert wird und die Kavitation zunimmt. Dies stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen überein [Bailey et al. 2003b; Pishchalnikov et al. 2006; Duryea et al. 2014b]. Anhand der Messumgebung können nicht nur die Schallfeldparameter bestimmt werden, sondern auch die mechanischen Effekte in Form von primärer und sekundärer Kavitation sowie Steinfragmentierung untersucht werden. Die B-Mode-Ultraschallmessungen haben gezeigt, dass diese Bestimmung der sekundären Kavitation für eine erste Abschätzung, ob Kavitation auftritt oder nicht, gut geeignet ist.

Die Messumgebung wurde für Voruntersuchungen zur Bewertung des Einflusses der Druckpulsform auf die mechanischen Effekte genutzt. Bei dem Vergleich zweier piezoelektrischer Wandler mit unterschiedlichen Druckpulsformen wurde gezeigt, dass die Druckpulsparameter nicht einzeln betrachtet werden sollten, sondern ihr Zusammenspiel die mechanische Wirkung hervorruft. So konnten mit den in Kapitel 4.3 untersuchten Burst Waves (ULForce) keine Steine fragmentiert werden, während dies mit den Stoßwellen sowohl bei vergleichbaren Druckamplituden als auch bei vergleichbarem PII gelang. Dennoch werden in der Literatur Burst Waves beschrieben, die erfolgreich zur Lithotripsie eingesetzt werden [Harper et al. 2022; Raskolnikov et al. 2022]. Dabei liegen die negativen Druckamplituden zwischen -3 MPa [Maxwell et al. 2015] und -9 MPa [Maxwell et al. 2021] und somit unterhalb denen des kommerziellen Geräts ULForce. Durch diese geringen Druckamplituden können die BWL-Pulse bei einer höheren Pulswiederholrate appliziert werden, ohne dass Kavitationswolken auftreten, welche die darauffolgenden Pulse abschwächen [Maxwell et al. 2015]. Der Vergleich zwischen Burst Waves und Stoßwellen zeigt, dass die Angabe eines einzelnen Parameters, wie z.B. des PII, nicht ausreicht, um die Wirkung abzuschätzen und daher nicht als alleiniges Kriterium für die Wahl eines Behandlungsprotokolls herangezogen werden sollte. Daher sollte für die Bewertung des Zusammenhangs zwischen Schallfeld und Wirkung in Studien ein möglichst umfassendes Parameterset angegeben werden. Das verwendete Schallfeld sollte auf die gewünschte Wirkung abgestimmt werden. Durch einstellbare Parameter kann deren Zusammenspiel untersucht und damit die hervorgerufene Wirkung beeinflusst werden.

Bei der technischen Evaluation der Schallfelder sollte ein besonderes Augenmerk auf die Vermeidung von Einflussfaktoren, die vom Messaufbau abhängen, gelegt werden. Für Zellversuche wurde bereits in der Literatur beschrieben, wie der Prüfstand die Ergebnisse beeinflussen kann [Dietz-Laursonn et al. 2016]. In vitro Messungen in Wasser bieten den Vorteil der guten Reproduzierbarkeit und ermöglichen den Vergleich unterschiedlicher Geräte bei einer möglichst geringen Zahl an Einflussfaktoren. Sie können zu einer ersten Abschätzung der erzeugten Effekte dienen. Die Ergebnisse sind jedoch nicht direkt übertragbar, denn das Gewebe hat in der klinischen Situation einen Einfluss auf die Schallausbreitung und die Wirkung in vivo [Padilla & ter Haar 2022]. Daher wurde der Einfluss von Gewebe auf das Schallfeld ex vivo untersucht, um die **Übertragbarkeit** der in Wasser gemessenen Schallfeldparameter auf die Situation in situ zu bewerten. Für eine genaue Abschätzung des Schallfeldes sollten insbesondere bei komplexen Strukturen und Gewebe mit größeren akustischen Impedanzunterschieden wie zwischen Knochen und Weichgewebe zusätzlich Messungen oder Simulationen durchgeführt werden, die möglichst nah an der klinischen Situation sind. Dies ist auch für die Risikobewertung bei der Behandlung empfindlicher Strukturen notwendig, wie die

Schallfeldmessungen hinter den Schädelknochen und dem Gehirngewebe in Kapitel 4.4 deutlich gemacht haben. Sie haben gezeigt, dass je nach Einstellung auch ohne Anpassung der Schallfeldform bei der transkraniellen ESWT Unterdruckamplituden erreicht werden können, die in einem Bereich liegen, bei dem im Gehirn sowohl gewünschte Wirkungen als auch unerwünschte Nebeneffekte auftreten können. Durch das Gewebe werden die Energie und die Druckamplituden gedämpft, aber eine Fokussierung ist weiterhin möglich und die Grundform des Druckpulses bleibt erhalten. Anhand von ex vivo ermittelten technischen Parametern und zusätzlichen Werten aus der Literatur kann eine erste Abschätzung möglicher Wirkmechanismen vorgenommen werden. Die Ergebnisse der ex vivo Messung können als Basis für die Untersuchung von Wirkmechanismen in vivo dienen. Bei in vivo Messungen ist jedoch sorgfältig abzuwägen, ob der potenzielle Gewinn an Übertragbarkeit ethisch gerechtfertigt ist. Die vorgestellten in vitro Prüfstände bieten umfassende Möglichkeiten zur technischen Bewertung unterschiedlicher Schallfelder und können insbesondere für die Evaluierung und Entwicklung von Geräten eingesetzt werden. Neben Schallfeldmessungen sind Simulationen eine weitere Möglichkeit, die Schallausbreitung von Stoßwellen- und FUS-Wandlern zu untersuchen. Daher wurde in Kapitel 4.5 zunächst ein Modell für die Schallfeldsimulation aufgebaut und validiert. Dieses bietet die Möglichkeit, das gesamte Schallfeld eines Wandlers mit nur geringem Messaufwand zu charakterisieren. Zusätzlich zur Simulation bestehender Wandler ist die Untersuchung von Schallfeldmodifikationen möglich.

In Kapitel 5 wurden Methoden zur räumlichen und zeitlichen Schallfeldformung eines bestehenden piezoelektrischen Stoßwellenwandlers untersucht, um so die Adaptierbarkeit an ein breiteres Spektrum von Indikationen zu verbessern und die dadurch wachsende Anzahl an Anforderungen zu erfüllen. Zur **Änderung der räumlichen Schallfeldparameter** wurden in Kapitel 5.1 akustische Linsen entwickelt. Dies ist ein insbesondere im FUS-Bereich weit verbreiteter Ansatz zur Schallfeldformung [Wu & Sherar 2002; Maimbourg et al. 2018; Ferri et al. 2019; Randad et al. 2019b], wird aber auch in Kombination mit Stoßwellengeräten eingesetzt [Neisius et al. 2014; Zhong et al. 2019; Thomas 2019]. Die IAFP-Methode zur Auslegung der Linsen basiert auf der IASA-Methode für planare Wandler [Melde et al. 2016; Randad et al. 2020] und nutzt das Prinzip der Phasenverschiebung. Das iterative Vorgehen wurde beibehalten, während für die Schallfeldberechnung ein anderes Modell gewählt wurde. Dadurch ist die Methode für die Berechnung von Linsen für gekrümmte FUS-Wandler und die Erzeugung komplexer Zielschallfelder geeignet. Die benötigte Phasendifferenz wird dabei abhängig von einer Arbeitsfrequenz berechnet. Es konnte gezeigt werden, dass die mit dieser Methode entwickelten Linsen auch für die Schallfeldmodifikation gekrümmter Stoßwellenwandler mit einem breitbandigen, transienten Oberflächensignal geeignet sind. Wie auch bei der IASA-

Methode beeinflusst die Auswahl der Zielschallfelder das Ergebnis der Phasenberechnung [Randad et al. 2020]. Die drei untersuchten Zielschallfelder konnten mit dem ursprünglich punktfokussierten Stoßwellenwandler erzeugt werden: die Fokusverschiebung für eine erhöhte Eindringtiefe, die Fokusvergrößerung für eine großflächigere Behandlung und der Linienfokus für länglich geformte Anwendungsgebiete.

Die **Änderung der zeitlichen Druckpulsparameter** wurde in Kapitel 5.3 durch Anpassungen der Ansteuerung des piezoelektrischen Wandlers realisiert. Das zuvor aufgebaute BVD-Modell bildet das Impedanzverhalten des Wandlers im eingeschwungenen Zustand ab. Anhand des Modells kann die am Wandler anliegende Spannung und der Strom abgeschätzt werden. Es eignet sich daher für die Bewertung unterschiedlicher Anpassungsschaltungen zwischen Ansteuerung und Wandler. In der Literatur beschriebene Burst Waves werden durch die Anregung eines Wandlers, der auf eine Arbeitsfrequenz ausgelegt ist, mit einem Signalgenerator und einem Verstärker [Maxwell et al. 2012] oder in Form von Tandem-Stoßwellen durch mehrfaches Anregen eines Stoßwellenwandlers mittels Kondensatorentladung erzeugt [Lukes et al. 2016]. Die in der Literatur beschriebenen Ansätze zur Optimierung des Schwingverhaltens eines FUS-Systems unterscheiden sich sowohl in der Form der Ansteuerung als auch in dem Schwingverhalten des Wandlers von dem in dieser Arbeit untersuchten Stoßwellengerät. Der Stoßwellenwandler wird durch die Entladung eines Kondensators angeregt und zeigt ein breitbandiges Verhalten. Daher waren in der Literatur beschriebene Ansätze der Impedanzanpassung zur Optimierung des Schwingverhaltens piezoelektrischer Wandler [Niknejad 2007; Garcia-Rodriguez et al. 2010; Khan & Khan 2022] nicht direkt auf das untersuchte Stoßwellengerät übertragbar. Das in dieser Arbeit weiterentwickelte Stoßwellengerät wurde mit nur wenigen zusätzlichen Komponenten zum Schwingen gebracht, sodass durch geringe Modifikation sowohl Burst Waves als auch Stoßwellen generiert werden können. Für einen erhöhten Energieumsatz am Wandler und stärker schwingende Druckkurven wurde zunächst eine Diode zwischen die Ansteuerung und den kapazitiven Wandler geschaltet und im Anschluss wandlerseitig ein Schwingkreis erstellt. So konnten mit dem Wandler nicht nur Stoßwellen, sondern auch mehrfach schwingende Burst Waves mit ausgewählten Frequenzen im Bereich zwischen 100 kHz und 400 kHz erzeugt werden. Die erzeugte Form der Fokusdruckkurve ist dabei unter anderem abhängig von der Frequenz, die auch die Fokussierung beeinflusst, der Wandlergeometrie, den Resonanzfrequenzen des Wandlers, der Güte der Anpassungsschaltung und der Entladekurve des Kondensators. Die vorgestellte Methode der Schallfeldformung ermöglicht den Vergleich unterschiedlicher Schallfeldparameter mit dem gleichen Wandler. Zusätzlich zu der Anpassung der Druckpulsparameter konnte die am Wandler umgesetzte elektrischen Energie von 7 % der Gesamtenergie bei den Stoßwellen auf

bis zu 33 % der Gesamtenergie bei den Burst Waves erhöht werden. Der Anteil der vom Wandler abgestrahlten akustischen Energie ist unter anderem abhängig vom Aufbau des Wandlers und der Frequenz. Auch das im geometrischen Fokus ermittelte PII wurde erhöht, was darauf hindeutet, dass auch die in den Patienten eingebrachte akustische Energie durch die Anpassungsschaltung erhöht werden kann. Dabei ist zu beachten, dass das PII im Fokus durch weitere Faktoren, wie die Fokussierungseigenschaften, beeinflusst wird.

Die potenzielle **Wirkung der in dieser Arbeit erzeugten Schallfelder** kann anhand der Druck- und Kavitationsmessungen zusammen mit Daten aus der Literatur abgeschätzt werden. Besonders in der ESWL wird die Rolle der Fokusgröße kontrovers diskutiert [Wess & Mayer 2020; Dietz-Laursonn 2021; Rassweiler et al. 2022]. In der ESWT ist ein Nachweis der Wirkmechanismen wesentlich komplexer und die hervorgerufenen Effekte sind noch nicht vollständig erforscht. Dadurch ist auch die optimale Schallfeldform für die große Anzahl an Anwendungsbereichen nicht bekannt. Eine erhöhte Eindringtiefe durch die Fokusverschiebung kann für die Behandlung von tiefliegendem Gewebe oder mehrgewichtigeren Patienten verwendet werden. Tiefer liegende Behandlungsbereiche können zum Beispiel bei Histotripsie-Anwendungen auftreten. Dabei ist zu beachten, dass ein längerer Weg durch Gewebe auch eine stärkere Dämpfung der Druckwelle mit sich bringt. Hingegen werden bei oberflächlichen Behandlungen wie der Wundheilung nur geringe Eindringtiefen benötigt. Mittermayr et al. haben die Theorie aufgestellt, dass durch die Vergrößerung der Fokuszone gleichzeitig ein größerer Bereich behandelt werden kann und somit eine Verkürzung der Behandlungsdauer möglich ist [Mittermayr et al. 2012]. Dabei ist zu beachten, dass eine vergrößerte Fokuszone meist mit verringerten Spitzendrücken einhergeht. Eine solche breitere Fokuszone mit geringeren Maximaldrücken kann mit dem punktfokussierten Wandler und der in dieser Arbeit entwickelten Fokusvergrößerungslinse erzeugt werden. Stoßwellenwandler mit einem Linienfokus wurden bisher für Anwendungen mit länglichen Behandlungsbereichen untersucht, wie der Achilles Tendinopathie [Gatz et al. 2021] und erektile Dysfunktion [Reisman et al. 2015]. Die Wirkung des Linienfokus wird in der Literatur diskutiert [Motil et al. 2016; Fojecki et al. 2018; Gatz et al. 2021] und sollte weiterhin erforscht werden. Bei der Bewertung muss berücksichtigt werden, dass eine Veränderung der Fokusform meist auch mit Veränderungen der zeitlichen Druckpulsp Parameter einhergeht und die Wirkung durch das Zusammenspiel aller Parameter beeinflusst werden kann. Akustische Linsen bieten den Vorteil, dass das Schallfeld anpassbar ist und dadurch auch der Einfluss mehrerer unterschiedlicher Schallfelder mit nur einem Wandler untersucht werden kann. Diese variable Anpassbarkeit der Schallfelder kann insbesondere für die weitere Erforschung der Wirkmechanismen in Zusammenhang mit der Schallfeldform von Vorteil sein. Zudem können patientenspezifische Linsen speziell für eine Anwendung und einen

Patienten entwickelt werden und so eine verbesserte Schallfeldformung zum Beispiel hinter Schädelkalotten bei den transkraniellen Anwendungen bewirken [Maimbourg et al. 2018; Ferri et al. 2019]. Bessere Kenntnis und Kontrolle der so erzeugten Schallfelder kann zu einer erhöhten Sicherheit führen.

Durch die Anpassung der Ansteuerungseinheit konnten die zeitlichen Druckpulsparameter variiert werden. Die erzeugten Wellenformen liegen im Bereich anderer in der Literatur beschriebener Burst Waves (Kapitel 6.3), mit denen auf der einen Seite bei niedrigen Druckamplituden Kavitationsunterdrückung und auf der anderen Seite bei hohen Unterdruckamplituden die Gewebeerstörung durch Kavitation erreicht wird. Die vorgestellte Anpassungsschaltung ermöglicht die gezielte Veränderung des Druckpulses mit nur wenigen Komponenten. So können mit dem in dieser Arbeit vorgestellten System mit dem gleichen Wandler sowohl Stoßwellen als auch Burst Waves erzeugt werden. Diese Burst Waves können sowohl für die Burst Wave Lithotripsie als auch für die Kavitationsentfernung für die Behandlung von Harnsteinen evaluiert werden. Mit Druckamplituden zwischen 3 MPa und 15 MPa und bis zu 10 Schwingungen pro Puls liegen die Burst Waves im Bereich der BWL-Pulse aus der Literatur. Die Einstellungen sollten dabei so gewählt werden, dass die Kavitationsschwelle nicht erreicht wird. Dadurch können bei der Burst Wave Lithotripsie hohe Pulswiederholrate zwischen 6,5 und 200 Hz [Ramesh et al. 2020; Maxwell et al. 2020] verwendet werden. Das in dieser Arbeit untersuchte kommerzielle System kann aktuell bei einer maximalen Pulswiederholrate von 8 Hz betrieben werden. Die erreichten Arbeitsfrequenzen zwischen 100 und 400 kHz liegen in einem ähnlichen Bereich wie die für die Burst Wave Lithotripsie bisher eingesetzten Frequenzen. Für den Einsatz von Pulsen zur Kavitationsentfernung in Kombination mit Stoßwellen in der Lithotripsie mit dem gleichen Wandler wird eine zweite Ansteuerungseinheit benötigt. Die in der Literatur beschriebenen Pulse zur Blasenentfernung liegen mit 370 kHz bis 2 MHz [Duryea et al. 2014b; Duryea et al. 2015b] zwar teilweise in einem ähnlichen Frequenzbereich wie die in dieser Arbeit erzeugten Burst Waves, allerdings schwingen sie mit einer Pulsdauer zwischen 500 und 1500 μs [Duryea et al. 2015a; Duryea et al. 2015b] deutlich länger als die F07G3 Burst Waves mit maximal 30 μs . Somit ist zu untersuchen, ob diese kürzere Schwingungsdauer für die Kavitationsentfernung ausreicht oder länger schwingende Pulse generiert werden müssen. Auf der anderen Seite sind Kavitationseffekte der primäre Wirkmechanismus bei der Histotripsie, die zum Beispiel in der Onkologie eingesetzt werden kann. Die Kavitationsmessungen in Wasser haben gezeigt, dass je nach Frequenz mit den F07G3 Burst Waves bereits mehr Kavitation als mit den F07G3 Stoßwellen erzeugt werden kann. Jedoch liegt die in Wasser im geometrischen Fokus gemessene negative Druckamplitude mit -13 MPa unterhalb des Grenzwerts für inertielle Kavitation in vielen Gewebearten

von -28 MPa [Khokhlova et al. 2015]. Dieser Grenzwert kann aufgrund der in Kapitel 2.3.2 beschriebenen Einflussfaktoren schwanken. Der F07G3 Wandler ist der kleinste fokussierte ESWT Wandler der Richard Wolf GmbH. Eine Möglichkeit, die Druckamplituden zu erhöhen, ist die Verwendung eines größeren Wandlers. Der zuvor beschriebene Lithotripter (Kapitel 4.1.1) erreicht in Wasser bei 6300 V Ladespannung und Stoßwellen-Ansteuerung negative Spitzendrücke von -15 MPa (Anhang II). Diese Ladespannung entspricht Intensitätsstufe I15 des vergleichbaren kommerziellen Lithotripters. Bei der maximalen Intensitätsstufe I20 sind höhere Druckamplituden zu erwarten. Mit dem therapeutischen Wandler F10G4 wird bei Intensitätsstufe I20 ein negativer Spitzendruck von -22 MPa erreicht. Die zuvor beschriebene Methode zur Auslegung einer Anpassungsschaltung und somit zur Erzeugung von stärker schwingenden Pulsen kann auch auf diese Wandler übertragen werden, um Burst Waves mit hohen Druckamplituden zu erzeugen. So sollte untersucht werden, ob Wellenformen erzeugt werden können, die vergleichbar mit den Pulsen der *Cavitation Cloud* Histotripsie [Vlaisavljevich et al. 2014] sind.

Limitationen

In dieser Arbeit wurden die technischen Parameter und deren Veränderungsmöglichkeiten beleuchtet. Die Untersuchung dieser Parameter und der erzeugten Wirkmechanismen ist auf Messungen in vitro limitiert. Dadurch können anhand der hier gezeigten Ergebnisse keine direkten Rückschlüsse auf die Wirkung in vivo gezogen werden. Die vorgestellten in vitro Prüfstände stellen eine vereinfachte Situation dar und können die Messergebnisse durch ihren Aufbau und zum Beispiel andere Dämpfungseigenschaften und Kavitationsneigung beeinflussen. Bisher wurden keine Gewebeschäden untersucht und es können ohne in vivo Messungen keine Aussagen bezüglich einer möglichen systemischen Wirkung der unterschiedlichen Schallfelder gezogen werden.

Bei der Bewertung der mit den akustischen Linsen geformten Schallfelder ist zu beachten, dass die Maximaldruckverteilung durch die Phasenverschiebung insbesondere bei der Fokusvergrößerungslinse nicht gleichzeitig entsteht, sondern sich zeitlich versetzt aufbaut. Die Wirkung eines auf diese Weise aufgebauten Schallfeldes ist noch zu untersuchen. Durch die Kombination der akustischen Linsen mit Burst Waves konnte das Zielschallfeld zur Fokusvergrößerung besser angenähert werden. Dennoch liegt die akustische Fokusebene nicht in der zuvor definierten Zielebene. Ein möglicher Grund dafür ist die frequenzabhängige Verschiebung des akustischen Fokus vor den geometrischen Fokus, die ohne Linse deutlich

wird (Kapitel 6.2). Diese Fokussierungseigenschaften werden durch das Zusammenspiel der Frequenz und der Wandlergeometrie beeinflusst.

Die Burst Waves wurden in dieser Arbeit mittels Kondensatorentladung erzeugt. Dies bietet den Vorteil, dass für die Anpassung der Ansteuerung ausgehend von dem kommerziellen Stoßwellensystem nur wenige Komponenten benötigt werden. Allerdings ist dadurch die Energie, die in das System gegeben wird, und somit auch die Schwingungsdauer begrenzt. Der untersuchte Wandler ist zudem nicht für eine spezielle Arbeitsfrequenz ausgelegt, sondern zeigt ein breitbandigeres Verhalten. Das verwendete BVD-Modell beschreibt das Verhalten des Wandlers im eingeschwungenen Zustand. Für transiente Vorgänge können daher Abweichungen auftreten, wobei die Simulationen der Wandlerspannung bereits gute Übereinstimmungen mit den Messungen zeigten. Anhand des in dieser Arbeit aufgebauten Modells können daher die Spannung und der Strom am Wandler abgeschätzt werden. Daraus sind jedoch noch keine Rückschlüsse darauf möglich, wie groß der Anteil der in das Wasser abgestrahlten Energie ist und welche Form die abgestrahlte Druckkurve hat.

Ausblick

In Zukunft sollte die Wirkung der erzeugten Schallfeldformen weiter evaluiert werden. Dazu kann der vorgestellte Messaufbau zum Beispiel um Gewebephantome erweitert werden, um die Eignung unterschiedlicher Wellenformen für die Histotripsie zu untersuchen. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass das Phantom so groß ist, dass an den Grenzflächen keine Kavitation entsteht. Dies kann zum Beispiel realisiert werden, indem ein kleineres Messbecken vollständig mit dem gewebeähnlichen Material gefüllt wird. Darüber hinaus kann die Einsetzbarkeit der erzeugten Wellenformen für die Burst Wave Lithotripsie und die Kavitationsunterdrückung anhand von Versuchen zur Steinfragmentierung bewertet werden. Weiterhin kann die vorgestellte Messumgebung genutzt werden, um das Schallfeld und die mechanischen Effekte unterschiedlicher Wandler in vitro zu vergleichen. Für einige Anwendungen der ESWT, die nicht mit destruktiven Effekten arbeiten, sollte die Wirkung der erzeugten Stoßwellen und Burst Waves anhand von Zellversuchen evaluiert werden, wie zum Beispiel von Haddouti et al. beschrieben [Haddouti et al. 2023]. Um aus diesen Untersuchungen Rückschlüsse auf den Zusammenhang zwischen dem Schallfeld und der erzeugten Wirkung zu ziehen, ist die genaue Kenntnis der Schallfeldparameter und deren Angabe in Publikationen notwendig.

Für die Optimierung der akustischen Linsen sollte weiterhin der Einfluss der Zielbilder auf das erzeugte Schallfeld untersucht werden und sekundäre Fokuspunkte vermieden werden. Durch die Verwendung anderer Materialien mit höherer Schallgeschwindigkeit könnten dünnere Linsen

und somit eine höhere Eindringtiefe erreicht werden. Dabei sollte auch die Brechung an den Grenzflächen berücksichtigt werden. Es könnte zusätzlich evaluiert werden, ob auch bei der Fokusvergrößerung oder dem Linienfokus durch eine Verschiebung der Zielebene größere Eindringtiefen erreicht werden können. Generell ist immer das gesamte erzeugte Schallfeld und nicht nur die Zielebene oder die Fokusebene zu betrachten. Weiterhin können Linsen zur Fokusverschiebung in Kombination mit Burst Waves verwendet werden. So könnte die axiale Verschiebung des akustischen Fokus bei niedrigen Frequenzen ausgeglichen werden, sofern die Wandlergeometrie und die Frequenz nicht aufeinander abgestimmt sind.

Um höhere Druckamplituden mit den Burst Waves zu erreichen, sollten die Anpassungsschaltungen für größere Wandler ausgelegt werden und die so erzeugten Wellenformen anhand von Schallfeldmessungen und Kavitationsmessungen evaluiert werden. Durch eine weitere Optimierung der Ansteuerung sollte der Einfluss der Widerstände in dem Ansteuerungsnetzwerk verringert werden und die Möglichkeiten zur weiteren Erhöhung der am Wandler umgesetzten Energie untersucht werden. Die Anregung des Wandlers mit einem Pulser anstelle der Kondensatorentladung kann zu einer erhöhten Pulsdauer führen. So können weitere Wellenformen untersucht werden, wie sie zum Beispiel bei der *Boiling* Histotripsy eingesetzt werden. Um Kavitation zu erzeugen, müssen dann jedoch auch hohe positive Druckamplituden erreicht werden und das Signal höhere Harmonische enthalten. Die Dauerfestigkeit des Wandlers und die Hitzeentwicklung sollten bei dieser veränderten Belastung evaluiert werden. Zusätzlich sollte systematisch analysiert werden, welche Frequenzbereiche des Stoßwellenwandlers sich besonders für die Erzeugung von Burst Waves eignen. Dazu sollten insbesondere die Einflussfaktoren auf das abgestrahlte Signal genauer untersucht werden. Eine Möglichkeit dafür kann der Aufbau eines Simulationsmodells sein, welches die Ansteuerung und den Wandler inklusive des abgestrahlten Signals abbildet. Ein solches Modell kann zusätzlich in der Entwicklung neuer Wandler eingesetzt werden. Sobald mit einem Rechenmodell das Impedanzverhalten eines synthetischen Wandlers bestimmt wurde, kann daraus auch nach den in dieser Arbeit beschriebenen Methoden ein BVD-Modell des Wandlers aufgebaut und das Schwingverhalten in Abhängigkeit von der Ansteuerung analysiert werden. Je nach gewünschtem Einsatzgebiet kann bei der Wandlerentwicklung berücksichtigt werden, ob der Wandler eher ein breitbandiges Verhalten wie die Stoßwellenwandler aufweist oder speziell für eine Arbeitsfrequenz ausgelegt wird.

Fazit

Anhand der hier vorgestellten Methoden konnte das Schallfeld eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers räumlich und zeitlich variiert werden. Durch kleine Anpassungen können mit dem gleichen Wandler unterschiedliche Schallfeldformen erzeugt werden, die somit unterschiedliche Effekte hervorrufen und in Zukunft für unterschiedliche Anwendungsgebiete evaluiert werden sollten. Die Grenzen der Variabilität sind dabei von der Form der Ansteuerung und dem breitbandigen Wandler vorgegeben. Zusätzlich wurde der Anteil der am Wandler umgesetzten Energie und somit der Wirkungsgrad erhöht. Die Methoden sind auf weitere Wandler übertragbar und können für die Weiterentwicklung der Geräte verwendet werden. In dieser Arbeit wurde die technische Seite betrachtet. Die vorgestellte Schallfeldformung kann auch dazu genutzt werden, den Zusammenhang zwischen der Wellenform und den Wirkmechanismen weiter zu erforschen.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- [Abbott 1999] ABBOTT, J G: Rationale and derivation of MI and TI—a review. In: *Ultrasound in Medicine & Biology*, 25 (1999), 3: 431–441
- [Abboud et al. 1998] ABBOUD, N N; WOJCIK, G L; VAUGHAN, D K; MOULD, J; POWELL, D J; NIKODYM, L: Finite element modeling for ultrasonic transducers. In: Shung, K K (Hg.): *Proc. SPIE 3341, Medical Imaging 1998: Ultrasonic Transducer Engineering* (1998): 19–42
- [Adams et al. 2021] ADAMS, C; JONES, R M; YANG, S D; KAN, W M; LEUNG, K; ZHOU, Y; LEE, K U; HUANG, Y; HYNYNEN, K: Implementation of a Skull-Conformal Phased Array for Transcranial Focused Ultrasound Therapy. In: *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 68 (2021), 11: 3457–3468
- [Alavi Tamaddoni et al. 2016] ALAVI TAMADDONI, H; ROBERTS, W W; DURYEY, A P; CAIN, C A; HALL, T L: Enhanced High-Rate Shockwave Lithotripsy Stone Comminution in an In Vivo Porcine Model Using Acoustic Bubble Coalescence. In: *Journal of endourology*, 30 (2016), 12: 1321–1325
- [Alavi Tamaddoni et al. 2019] ALAVI TAMADDONI, H; ROBERTS, W W; HALL, T L: Enhanced shockwave lithotripsy with active cavitation mitigation. In: *The Journal of the Acoustical Society of America*, 146 (2019), 5: 3275
- [Alonso 2015] ALONSO, A: Ultrasound-induced blood-brain barrier opening for drug delivery. In: *Frontiers of neurology and neuroscience*, 36 (2015): 106–115
- [Ambati et al. 2007] AMBATI, M; FANG, N; SUN, C; ZHANG, X: Surface resonant states and superlensing in acoustic metamaterials. In: *Physical Review B*, 75 (2007), 19
- [Apfel 1984] APFEL, R E: Acoustic cavitation series: part one. In: *Ultrasonics*, 22 (1984), 1: 25–28
- [Apfel 1970] APFEL, R E: The Role of Impurities in Cavitation-Threshold Determination. In: *The Journal of the Acoustical Society of America*, 48 (1970), 5B: 1179–1186
- [Apfel & Holland 1991] APFEL, R E & HOLLAND, C K: Gauging the likelihood of cavitation from short-pulse, low-duty cycle diagnostic ultrasound. In: *Ultrasound in Medicine & Biology*, 17 (1991), 2: 179–185

- [Arora et al. 2005] ARORA, M; JUNGE, L; OHL, C D: Cavitation cluster dynamics in shock-wave lithotripsy: part 1. Free field. In: *Ultrasound in Medicine & Biology*, 31 (2005), 6: 827–839
- [Arora et al. 2004] ARORA, M; OHL, C D; LIEBLER, M: Characterization and modification of cavitation pattern in shock wave lithotripsy. In: *Journal of Physics: Conference Series*, 1 (2004): 155–160
- [Ashida et al. 2018] ASHIDA, R; KAWABATA, K-I; MARUOKA, T; YAMANAKA, K; YOSHIKAWA, H; IOKA, T; KATAYAMA, K; TANAKA, S: Transluminal Approach with Bubble-Seeded Histotripsy for Cancer Treatment with Ultrasonic Mechanical Effects. In: *Ultrasound Med Biol*, 44 (2018), 5: 1031–1043
- [Atchley et al. 1988] ATCHLEY, A A; FRIZZELL, L A; APFEL, R E; HOLLAND, C K; MADANSHETTY, S; ROY, R A: Thresholds for cavitation produced in water by pulsed ultrasound. In: *Ultrasonics*, 26 (1988), 5: 280–285
- [Bachu et al. 2021] BACHU, V S; KEDDA, J; SUK, I; GREEN, J J; TYLER, B: High-Intensity Focused Ultrasound: A Review of Mechanisms and Clinical Applications. In: *Annals of biomedical engineering*, 49 (2021), 9: 1975–1991
- [Bader et al. 2019] BADER, K B; VLAISAVLJEVICH, E; MAXWELL, A D: For Whom the Bubble Grows. Physical Principles of Bubble Nucleation and Dynamics in Histotripsy Ultrasound Therapy. In: *Ultrasound in Medicine & Biology*, 45 (2019), 5: 1056–1080
- [Bailey et al. 2003a] BAILEY, M R; KHOKHLOVA, V A; SAPOZHNIKOV, O A; KARGL, S G; CRUM, L A: Physical mechanisms of the therapeutic effect of ultrasound (a review). In: *Acoustical Physics*, 49 (2003), 4: 369–388
- [Bailey et al. 2003b] BAILEY, M R; CRUM, L A; SAPOZHNIKOV, O A; EVAN, A P; MCATEER, J A; COLONIUS, T; CLEVELAND, R O: Cavitation in shock wave lithotripsy. In: *The Journal of the Acoustical Society of America*, 114 (2003), 4: 2417–2418
- [Bailey et al. 2022] BAILEY, M R; MAXWELL, A D; CAO, S; RAMESH, S; LIU, Z; WILLIAMS, J C; THIEL, J; DUNMIRE, B; COLONIUS, T; KUZNETSOVA, E; KREIDER, W; SORENSEN, M D; LINGEMAN, J E; SAPOZHNIKOV, O A: Improving Burst Wave Lithotripsy Effectiveness for Small Stones and Fragments by Increasing Frequency: Theoretical Modeling and Ex Vivo Study. In: *Journal of endourology*, 36 (2022), 7: 996–1003

- [Bawiec et al. 2021] BAWIEC, C R; ROSNITSKIY, P B; PEEK, A T; MAXWELL, A D; KREIDER, W; HAAR, G R ter; SAPOZHNIKOV, O A; KHOKHLOVA, V A; KHOKHLOVA, T D: Inertial Cavitation Behaviors Induced by Nonlinear Focused Ultrasound Pulses. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 68 (2021), 9: 2884–2895
- [Beard et al. 1982] BEARD, R E; MAGIN, R L; FRIZZELL, L A; CAIN, C A: An annular focus ultrasonic lens for local hyperthermia treatment of small tumors. In: Ultrasound in Medicine & Biology, 8 (1982), 2: 177–184
- [Beisteiner et al. 2020] BEISTEINER, R; MATT, E; FAN, C; BALDYSIAK, H; SCHÖNFELD, M; PHILIPPI NOVAK, T; AMINI, A; ASLAN, T; REINECKE, R; LEHRNER, J; WEBER, A; REIME, U; GOLDENSTEDT, C; MARLINGHAUS, E; HALLETT, M; LOHSE-BUSCH, H: Transcranial Pulse Stimulation with Ultrasound in Alzheimer's Disease-A New Navigated Focal Brain Therapy. In: Adv Sci (Weinh.), 7 (2020), 3: 1902583
- [Bergsdorf et al. 2005] BERGSDORF, T; THÜROFF, S; CHAUSSY, C: The isolated perfused kidney: an in vitro test system for evaluation of renal tissue damage induced by high-energy shockwaves sources. In: Journal of endourology, 19 (2005), 7: 883–888
- [Bjørnø 2010] BJØRNØ, L: Introduction to nonlinear acoustics. In: Physics Procedia, 3 (2010), 1: 5–16
- [Blackmore et al. 2019] BLACKMORE, J; SHRIVASTAVA, S; SALLET, J; BUTLER, C R; CLEVELAND, R O: Ultrasound Neuromodulation. A Review of Results, Mechanisms and Safety. In: Ultrasound Med Biol, 45 (2019), 7: 1509–1536
- [Bohris 2004] BOHRIS, C (2004): Stosswellengenerator mit vergrößertem Fokus (EP 1445003 A1). European Patent
- [Brennen 2002] BRENNEN, C E: Fission of collapsing cavitation bubbles. In: Journal of Fluid Mechanics, 472 (2002): 153–166
- [Brown et al. 2009] BROWN, S A; GREENBAUM, L; SHTUKMASTER, S; ZADOK, Y; BEN-EZRA, S; KUSHKULEY, L: Characterization of nonthermal focused ultrasound for noninvasive selective fat cell disruption (lysis): technical and preclinical assessment. In: Plastic and reconstructive surgery, 124 (2009), 1: 92–101

- [Cain & Umemura 1986] CAIN, C A & UMEMURA, S: Concentric-Ring and Sector-Vortex Phased-Array Applicators for Ultrasound Hyperthermia. In: IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques, 34 (1986), 5: 542–551
- [Campbell et al. 2019] CAMPBELL, J D; TROCK, B J; OPPENHEIM, A R; ANUSIONWU, I; GOR, R A; BURNETT, A L: Meta-analysis of randomized controlled trials that assess the efficacy of low-intensity shockwave therapy for the treatment of erectile dysfunction. In: Therapeutic advances in urology, 11 (2019): 1756287219838364
- [Canney et al. 2008] CANNEY, M S; BAILEY, M R; CRUM, L A; KHOKHLOVA, V A; SAPOZHNIKOV, O A: Acoustic characterization of high intensity focused ultrasound fields: a combined measurement and modeling approach. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 124 (2008), 4: 2406–2420
- [Canney et al. 2010] CANNEY, M S; KHOKHLOVA, V A; BESSONOVA, O V; BAILEY, M R; CRUM, L A: Shock-induced heating and millisecond boiling in gels and tissue due to high intensity focused ultrasound. In: Ultrasound Med Biol, 36 (2010), 2: 250–267
- [Canseco et al. 2011] CANSECO, G; ICAZA-HERRERA, M de; FERNÁNDEZ, F; LOSKE, A M: Modified shock waves for extracorporeal shock wave lithotripsy. A simulation based on the Gilmore formulation. In: Ultrasonics, 51 (2011), 7: 803–810
- [Chang & Lin 2017] CHANG, M H & LIN, S Y: Development of an Omnidirectional-Capable Electromagnetic Shock Wave Generator for Lipolysis. In: Journal of healthcare engineering, 2017 (2017): 9258512
- [Chaussy et al. 1980] CHAUSSY, C; BRENDÉL, W; SCHMIEDT, E: Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. In: The Lancet, 2 (1980), 8207: 1265–1268
- [Chen et al. 2021] CHEN, D; WANG, L; LUO, X; FEI, C; DI LI; SHAN, G; YANG, Y: Recent Development and Perspectives of Optimization Design Methods for Piezoelectric Ultrasonic Transducers. In: Micromachines, 12 (2021), 7
- [Chupova et al. 2022] CHUPOVA, D D; ROSNITSKIY, P B; GAVRILOV, L R; KHOKHLOVA, V A: Compensation for Aberrations of Focused Ultrasound Beams in Transcranial Sonications of Brain at Different Depths. In: Acoustical Physics, 68 (2022), 1: 1–10

- [Church et al. 2015] CHURCH, C C; LABUDA, C; NIGHTINGALE, K: A theoretical study of inertial cavitation from acoustic radiation force impulse imaging and implications for the mechanical index. In: *Ultrasound Med Biol*, 41 (2015), 2: 472–485
- [Clement et al. 2000] CLEMENT, G T; SUN, J; GIESECKE, T; HYNYNEN, K: A hemisphere array for non-invasive ultrasound brain therapy and surgery. In: *Physics in Medicine & Biology*, 45 (2000), 12: 3707–3719
- [Cleveland et al. 2000a] CLEVELAND, R O; SAPOZHNIKOV, O A; BAILEY, M R; CRUM, L A: A dual passive cavitation detector for localized detection of lithotripsy-induced cavitation in vitro. In: *The Journal of the Acoustical Society of America*, 107 (2000), 3: 1745–1758
- [Cleveland et al. 2000b] CLEVELAND, R O; BAILEY, M R; FINEBERG, N; HARTENBAUM, B; LOKHANDWALLA, M; MCATEER, J A; STURTEVANT, B: Design and characterization of a research electrohydraulic lithotripter patterned after the Dornier HM3. In: *Review of Scientific Instruments*, 71 (2000), 6: 2514–2525
- [Cleveland et al. 1998] CLEVELAND, R O; LIFSHITZ, D A; CONNORS, B A; EVAN, A P; WILLIS, L R; CRUM, L A: In Vivo Pressure Measurements of Lithotripsy Shock Waves in Pigs. In: *Ultrasound in Medicine & Biology*, 24 (1998), 2: 293–306
- [Cleveland & McAteer 2007] CLEVELAND, R O & MCATEER, J A: The Physics of Shock Wave Lithotripsy. In: Smith, A D (Hg.): *Smith's textbook of endourology*. 2. ed. Hamilton, Ont.: BC Decker (2007)
- [Coleman et al. 1987] COLEMAN, A J; SAUNDERS, J E; CRUM, L A; DYSON, M: Acoustic cavitation generated by an extracorporeal shockwave lithotripter. In: *Ultrasound in Medicine & Biology*, 13 (1987), 2: 69–76
- [Connors et al. 2014] CONNORS, B A; EVAN, A P; BLOMGREN, P M; HSI, R S; HARPER, J D; SORENSEN, M D; WANG, Y-N; SIMON, J C; PAUN, M; STARR, F; CUNITZ, B W; BAILEY, M R; LINGEMAN, J E: Comparison of tissue injury from focused ultrasonic propulsion of kidney stones versus extracorporeal shock wave lithotripsy. In: *The Journal of urology*, 191 (2014), 1: 235–241
- [Crum 1979] CRUM, L A: Tensile strength of water. In: *Nature*, 278 (1979), 5700: 148–149

- [Cunitz et al. 2017] CUNITZ, B W; DUNMIRE, B; BAILEY, M R: Characterizing the Acoustic Output of an Ultrasonic Propulsion Device for Urinary Stones. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 64 (2017), 12: 1818–1827
- [d'Agostino et al. 2015] D'AGOSTINO, M C; CRAIG, K; TIBALT, E; RESPIZZI, S: Shock wave as biological therapeutic tool: From mechanical stimulation to recovery and healing, through mechanotransduction. In: International journal of surgery (London, England), 24 (2015), Pt B: 147–153
- [Dalecki 2004] DALECKI, D: Mechanical bioeffects of ultrasound. In: Annual review of biomedical engineering, 6 (2004): 229–248
- [Darrow 2019] DARROW, D P: Focused Ultrasound for Neuromodulation. In: Neurotherapeutics the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 16 (2019), 1: 88–99
- [Deng et al. 1996] DENG, C X; XU, Q; APFEL, R E; HOLLAND, C K: In vitro measurements of inertial cavitation thresholds in human blood. In: Ultrasound Med Biol, 22 (1996), 7: 939–948
- [DIN EN 61846:1998] DIN EN 61846:1998: Ultraschall - Druckpuls-Lithotripter - Feldcharakterisierung. Berlin: Beuth Verlag
- [Dietz-Laursonn 2021] DIETZ-LAURSONN, K: Evaluierung und Optimierung der Fragmentationseffektivität eines piezoelektrischen Stoßwellenlithotripters. Dissertation. Aachen: Shaker Verlag (2021) (Aachener Beiträge zur Medizintechnik, Band 67)
- [Dietz-Laursonn et al. 2016] DIETZ-LAURSONN, K; BECKMANN, R; GINTER, S; RADERMACHER, K; DE LA FUENTE, M: In-vitro cell treatment with focused shockwaves-influence of the experimental setup on the sound field and biological reaction. In: Journal of Therapeutic Ultrasound, 4 (2016): 10
- [Dittmar et al. 2005] DITTMAR, K M; XIE, J; HUNTER, F; TRIMBLE, C; BUR, M; FRENKEL, V; LI, K C P: Pulsed high-intensity focused ultrasound enhances systemic administration of naked DNA in squamous cell carcinoma model: initial experience. In: Radiology, 235 (2005), 2: 541–546

- [Divani et al. 2018] DIVANI, A A; SALAZAR, P; MONGA, M; BEILMAN, G J; SANTACRUZ, K S: Inducing Different Brain Injury Levels Using Shock Wave Lithotripsy. In: Journal of Ultrasound in Medicine, 37 (2018), 12: 2925–2933
- [Divkovic et al. 2006] DIVKOVIC, G W; HAUSER, S; HUBER, P; JENNE, J: Schallfeldformung mittels akustischer Linsen bei der Therapie mit hochenergetischen fokussierten Ultraschallwellen. In: Zeitschrift für Medizinische Physik, 16 (2006), 2: 125–132
- [Dubinsky et al. 2020] DUBINSKY, T J; KHOKHLOVA, T D; KHOKHLOVA, V; SCHADE, G R: Histotripsy: The Next Generation of High-Intensity Focused Ultrasound for Focal Prostate Cancer Therapy. In: Journal of ultrasound in medicine official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine, 39 (2020), 6: 1057–1067
- [Duck 2012] DUCK, F A: Physical properties of tissue. A comprehensive reference book. Paperback edition. York: Institute of Physics and Engineering in Medicine (2012)
- [Duryea et al. 2014a] DURYEA, A P; CAIN, C A; TAMADDONI, H A; ROBERTS, W W; HALL, T L: Removal of residual nuclei following a cavitation event using low-amplitude ultrasound. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 61 (2014), 10: 1619–1626
- [Duryea et al. 2011] DURYEA, A P; HALL, T L; MAXWELL, A D; XU, Z; CAIN, C A; ROBERTS, W W: Histotripsy erosion of model urinary calculi. In: Journal of endourology, 25 (2011), 2: 341–344
- [Duryea et al. 2013] DURYEA, A P; ROBERTS, W W; CAIN, C A; HALL, T L: Controlled cavitation to augment SWL stone comminution. Mechanistic insights in vitro. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 60 (2013), 2: 301–309
- [Duryea et al. 2015a] DURYEA, A P; ROBERTS, W W; CAIN, C A; HALL, T L: Removal of residual cavitation nuclei to enhance histotripsy erosion of model urinary stones. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 62 (2015), 5: 896–904
- [Duryea et al. 2014b] DURYEA, A P; ROBERTS, W W; CAIN, C A; TAMADDONI, H A; HALL, T L: Acoustic bubble removal to enhance SWL efficacy at high shock rate. An in vitro study. In: Journal of endourology, 28 (2014), 1: 90–95

- [Duryea et al. 2015b] DURYEA, A P; TAMADDONI, H A; CAIN, C A; ROBERTS, W W; HALL, T L: Removal of residual nuclei following a cavitation event: a parametric study. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 62 (2015), 9: 1605–1614
- [Eckart 1948] ECKART, C: Vortices and Streams Caused by Sound Waves. In: Physical Review, 73 (1948), 1: 68–76
- [Eisenmenger 2001] EISENMENGER, W: The mechanisms of stone fragmentation in ESWL. In: Ultrasound in Medicine & Biology, 27 (2001), 5: 683–693
- [Eizenhöfer 2003] EIZENHÖFER, H (2003): Apparatus for manipulating acoustic pulses (EP1354561A1). European Patent
- [Elvation Medical GmbH 2022] ELVATION MEDICAL GMBH: PiezoWave2T. Überlegene Performance. Bessere Ergebnisse (2022); URL: https://elv-docs.s3.eu-central-1.amazonaws.com/DE/Broschueren/ESWT/PiezoWave2T_Basic_12S_0322.pdf. Zuletzt geprüft am: 13.10.2023
- [Esch et al. 2010] ESCH, E; SIMMONS, W N; SANKIN, G; COCKS, H F; PREMINGER, G M; ZHONG, P: A simple method for fabricating artificial kidney stones of different physical properties. In: Urological research, 38 (2010), 4: 315–319
- [Evan et al. 2002] EVAN, A P; WILLIS, L R; MCATEER, J A; BAILEY, M R; CONNORS, B A; SHAO, Y; LINGEMAN, J E; WILLIAMS, J C; FINEBERG, N S; CRUM, L A: Kidney damage and renal functional changes are minimized by waveform control that suppresses cavitation in shock wave lithotripsy. In: The Journal of urology, 168 (2002), 4 Pt 1: 1556–1562
- [Fang et al. 2006] FANG, N; XI, D; XU, J; AMBATI, M; SRITURAVANICH, W; SUN, C; ZHANG, X: Ultrasonic metamaterials with negative modulus. In: Nature materials, 5 (2006), 6: 452–456
- [Fernández et al. 2009] FERNÁNDEZ, F; FERNÁNDEZ, G; LOSKE, A M: Treatment time reduction using tandem shockwaves for lithotripsy: an in vivo study. In: Journal of endourology, 23 (2009), 8: 1247–1253
- [Ferri et al. 2019] FERRI, M; BRAVO, J M; REDONDO, J; SÁNCHEZ-PÉREZ, J V: Enhanced Numerical Method for the Design of 3-D-Printed Holographic Acoustic Lenses for Aberration Correction of Single-Element Transcranial Focused Ultrasound. In: Ultrasound Med Biol, 45 (2019), 3: 867–884

- [Filipczyński & Piechocki 1990] FILIPCZYŃSKI, L & PIECHOCKI, M: Estimation of the temperature increase in the focus of a lithotripter for the case of high rate administration. In: *Ultrasound in Medicine & Biology*, 16 (1990), 2: 149–156
- [Fjield et al. 1997] FJIELD, T; SORRENTINO, V; CLINE, H; HYNYNEN, K: Design and experimental verification of thin acoustic lenses for the coagulation of large tissue volumes. In: *Physics in medicine and biology*, 42 (1997), 12: 2341–2354
- [Focused Ultrasound Foundation 2023] FOCUSED ULTRASOUND FOUNDATION (2023): State of the Field Report 2023; URL: https://cdn.fusfoundation.org/2023/07/21125203/FUSF-State-of-the-Field-Report-2023_July-24.pdf. Zuletzt geprüft am: 14.08.2023
- [Fojecki et al. 2018] FOJECKI, G L; TIESSEN, S; OSTHER, P J S: Effect of Linear Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction-12-Month Follow-Up of a Randomized, Double-Blinded, Sham-Controlled Study. In: *Sexual medicine*, 6 (2018), 1: 1–7
- [Fry & Barger 1978] FRY, F J & BARGER, J E: Acoustical properties of the human skull. In: *The Journal of the Acoustical Society of America*, 63 (1978), 5: 1576–1590
- [Galiano et al. 2019] GALIANO, R; SNYDER, R; MAYER, P; ROGERS, L C; ALVAREZ, O: Focused shockwave therapy in diabetic foot ulcers. Secondary endpoints of two multicentre randomised controlled trials. In: *Journal of wound care*, 28 (2019), 6: 383–395
- [Galliere et al. 2009] GALLIERE, J-M; LATORRE, L; PAPET, P: A 2-D KLM Model for Disk-Shape Piezoelectric Transducers. In: 2009 Second International Conference on Advances in Circuits, Electronics and Micro-electronics: IEEE (2009): 40–43
- [Garcia-Rodriguez et al. 2010] GARCIA-RODRIGUEZ, M; GARCIA-ALVAREZ, J; YAÑEZ, Y; GARCIA-HERNANDEZ, M J; SALAZAR, J; TURO, A; CHAVEZ, J A: Low cost matching network for ultrasonic transducers. In: *Physics Procedia*, 3 (2010), 1: 1025–1031
- [Gasser 2011] GASSER, T: Harnsteinerkrankung (Urolithiasis). In: Gasser, T (Hg.): *Basiswissen Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (2011) (Springer-Lehrbuch): 66–83
- [Gateau et al. 2013] GATEAU, J; TACCOEN, N; TANTER, M; AUBRY, J-F: Statistics of acoustically induced bubble-nucleation events in in vitro blood: a feasibility study. In: *Ultrasound in Medicine & Biology*, 39 (2013), 10: 1812–1825

- [Gatz et al. 2020] GATZ, M; BETSCH, M; DIRRICHS, T; SCHRADING, S; TINGART, M; MICHALIK, R; QUACK, V: Eccentric and Isometric Exercises in Achilles Tendinopathy Evaluated by the VISA-A Score and Shear Wave Elastography. In: Sports health, 12 (2020), 4: 373–381
- [Gatz et al. 2021] GATZ, M; SCHWEDA, S; BETSCH, M; DIRRICHS, T; DE LA FUENTE, M; REINHARDT, N; QUACK, V: Line- and Point-Focused Extracorporeal Shock Wave Therapy for Achilles Tendinopathy: A Placebo-Controlled RCT Study. In: Sports health, 13 (2021), 5: 511–518
- [Gaur et al. 2020] GAUR, P; CASEY, K M; KUBANEK, J; LI, N; MOHAMMAJAVADI, M; SAENZ, Y; GLOVER, G H; BOULEY, D M; PAULY, K B: Histologic safety of transcranial focused ultrasound neuromodulation and magnetic resonance acoustic radiation force imaging in rhesus macaques and sheep. In: Brain stimulation, 13 (2020), 3: 804–814
- [Ghanem et al. 2019] GHANEM, M A; MAXWELL, A D; SAPOZHNIKOV, O A; KHOKHLOVA, V A; BAILEY, M R: Quantification of Acoustic Radiation Forces on Solid Objects in Fluid. In: Physical Review Applied, 12 (2019), 4: 44076
- [Gillitzer et al. 2009] GILLITZER, R; NEISIUS, A; WÖLLNER, J; HAMPEL, C; BRENNER, W; BONILLA, A A; THÜROFF, J: Low-frequency extracorporeal shock wave lithotripsy improves renal pelvic stone disintegration in a pig model. In: BJU international, 103 (2009), 9: 1284–1288
- [Ginter et al. 2002] GINTER, S; LIEBLER, M; STEIGER, E; DREYER, T; RIEDLINGER, R E: Full-wave modeling of therapeutic ultrasound: nonlinear ultrasound propagation in ideal fluids. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 111 (2002), 5 Pt 1: 2049–2059
- [Greenstein & Matzkin 1999] GREENSTEIN, A & MATZKIN, H: Does the rate of extracorporeal shock wave delivery affect stone fragmentation? In: Urology, 54 (1999), 3: 430–432
- [Grüll & Langereis 2012] GRÜLL, H & LANGEREIS, S: Hyperthermia-triggered drug delivery from temperature-sensitive liposomes using MRI-guided high intensity focused ultrasound. In: Journal of controlled release official journal of the Controlled Release Society, 161 (2012), 2: 317–327
- [Haddouti et al. 2023] HADDOUTI, E-M; REINHARDT, N; OSSENDORFF, R; BURGER, C; WIRTZ, D C; DE LA FUENTE, M; SCHILDBERG, F A: Effects of single and repeated shock wave application on the osteogenic differentiation potential of human primary mesenchymal stromal cells and the osteoblastic cell line MG63 in vitro. In: Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 11 (2023): 1207655

- [Hall et al. 2022] HALL, M K; THIEL, J; DUNMIRE, B; SAMSON, P C; KESSLER, R; SUNARYO, P; SWEET, R M; METZLER, I S; CHANG, H C; GUNN, M; DIGHE, M; ANDERSON, L; POPCHOI, C; MANAGULI, R; CUNITZ, B W; BURKE, B H; DING, L; GUTIERREZ, B; LIU, Z; SORENSEN, M D; WESSELLS, H; BAILEY, M R; HARPER, J D: First Series Using Ultrasonic Propulsion and Burst Wave Lithotripsy to Treat Ureteral Stones. In: The Journal of urology, 208 (2022), 5: 1075–1082
- [Hall et al. 2005] HALL, T L; FOWLKES, J B; CAIN, C A: Imaging feedback of tissue liquefaction (histotripsy) in ultrasound surgery. In: IEEE Ultrasonics Symposium, 2005: IEEE (2005): 1732–1734
- [Hamilton 1992] HAMILTON, M F: Comparison of three transient solutions for the axial pressure in a focused sound beam. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 92 (1992), 1: 527–532
- [Harper et al. 2022] HARPER, J D; LINGEMAN, J E; SWEET, R M; METZLER, I S; SUNARYO, P L; WILLIAMS, J C; MAXWELL, A D; THIEL, J; CUNITZ, B W; DUNMIRE, B; BAILEY, M R; SORENSEN, M D: Fragmentation of Stones by Burst Wave Lithotripsy in the First 19 Humans. In: The Journal of urology, 207 (2022), 5: 1067–1076
- [Harper et al. 2021] HARPER, J D; METZLER, I; HALL, M K; CHEN, T T; MAXWELL, A D; CUNITZ, B W; DUNMIRE, B; THIEL, J; WILLIAMS, J C; BAILEY, M R; SORENSEN, M D: First In-Human Burst Wave Lithotripsy for Kidney Stone Comminution: Initial Two Case Studies. In: Journal of endourology, 35 (2021), 4: 506–511
- [Hesse et al. 1999] HESSE, A; JACOBS, D; HEIMBACH, D; SÜVERKRÜP, R: Bon (N)-Stones- Production and Characterization Of Synthetic Standard Stones From Natural Material. In: Scanning Microscopy, 13 (1999), 2-3: 203–211
- [HistoSonics 2023] HISTOSONICS (2023): FDA Awards HistoSonics Clearance of its First-of-a-Kind Edison® Histotripsy System - HistoSonics. Company Ramping Up Launch Plans of its “Breakthrough Device” Designated Platform; URL: <https://histosonics.com/news/fda-awards-histosonics-clearance-of-its-first-of-a-kind-edison-histotripsy-system-2/>. Zuletzt geprüft am: 30.07.2024
- [Honey et al. 2009] HONEY, R J D; SCHULER, T D; GHICULETE, D; PACE, K T: A randomized, double-blind trial to compare shock wave frequencies of 60 and 120 shocks per minute for upper ureteral stones. In: The Journal of urology, 182 (2009), 4: 1418–1423

- [Huang et al. 2019] HUANG, A P-H; LAI, D-M; HSU, Y-H; KUNG, Y; LAN, C; YEH, C-S; TSAI, H-H; LIN, C-F; CHEN, W-S: Cavitation-induced traumatic cerebral contusion and intracerebral hemorrhage in the rat brain by using an off-the-shelf clinical shockwave device. In: Scientific reports, 9 (2019), 1: 15614
- [Huang & Paramo 2011] HUANG, H & PARAMO, D: Broadband electrical impedance matching for piezoelectric ultrasound transducers. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 58 (2011), 12: 2699–2707
- [Huber et al. 1999] HUBER, P; DEBUS, J; JÖCHLE, K; SIMIANTONAKIS, I; JENNE, J; RASTERT, R; SPOO, J; LORENZ, W J; WANNENMACHER, M: Control of cavitation activity by different shockwave pulsing regimes. In: Physics in Medicine & Biology, 44 (1999), 6: 1427–1437
- [Huber et al. 1998] HUBER, P; JÖCHLE, K; DEBUS, J: Influence of shock wave pressure amplitude and pulse repetition frequency on the lifespan, size and number of transient cavities in the field of an electromagnetic lithotripter. In: Physics in medicine and biology, 43 (1998), 10: 3113–3128
- [Huber & Debus 2001] HUBER, P E & DEBUS, J: Tumor Cytotoxicity In Vivo and Radical Formation In Vitro Depend on the Shock Wave-Induced Cavitation Dose. In: Radiation research, 156 (2001), 3: 301–309
- [Hunt et al. 1983] HUNT, J W; ARDITI, M; FOSTER, F S: Ultrasound transducers for pulse-echo medical imaging. In: IEEE Trans Biomed Eng, 30 (1983), 8: 453–481
- [Hurrell & Beard 2012] HURRELL, A & BEARD, P: Piezoelectric and fibre-optic hydrophones. In: Ultrasonic Transducers: Elsevier (2012): 619–676
- [Hynynen & Jones 2016] HYNYNEN, K & JONES, R M: Image-guided ultrasound phased arrays are a disruptive technology for non-invasive therapy. In: Physics in medicine and biology, 61 (2016), 17: R206-48
- [Ikeda et al. 2016] IKEDA, T; YOSHIKAWA, S; KOIZUMI, N; MITSUISHI, M; MATSUMOTO, Y: Focused Ultrasound and Lithotripsy. In: Advances in experimental medicine and biology, 880 (2016): 113–129
- [Ikeda et al. 2006] IKEDA, T; YOSHIKAWA, S; TOSAKI, M; ALLEN, J S; TAKAGI, S; OHTA, N; KITAMURA, T; MATSUMOTO, Y: Cloud cavitation control for lithotripsy using high intensity focused ultrasound. In: Ultrasound in Medicine & Biology, 32 (2006), 9: 1383–1397

- [ISMST e.V. 2023] ISMST E.V. (2023): Indications; URL:
<https://www.shockwavetherapy.org/about-eswt/indications/>. Zuletzt geprüft am: 15.08.2023
- [Khan & Khan 2022] KHAN, M & KHAN, T M: Tunable Q matching networks for capacitive ultrasound transmitters. In: Analog Integrated Circuits and Signal Processing, 111 (2022), 3: 301–312
- [Khokhlova et al. 2011] KHOKHLOVA, T D; CANNEY, M S; KHOKHLOVA, V A; SAPOZHNIKOV, O A; CRUM, L A; BAILEY, M R: Controlled tissue emulsification produced by high intensity focused ultrasound shock waves and millisecond boiling. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 130 (2011), 5: 3498–3510
- [Khokhlova & Hwang 2011] KHOKHLOVA, T D & HWANG, J H: HIFU for palliative treatment of pancreatic cancer. In: Journal of gastrointestinal oncology, 2 (2011), 3
- [Khokhlova et al. 2015] KHOKHLOVA, V A; FOWLKES, J B; ROBERTS, W W; SCHADE, G R; XU, Z; KHOKHLOVA, T D; HALL, T L; MAXWELL, A D; WANG, Y-N; CAIN, C A: Histotripsy methods in mechanical disintegration of tissue: towards clinical applications. In: International journal of hyperthermia the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group, 31 (2015), 2: 145–162
- [Khokhlova et al. 2023] KHOKHLOVA, V A; ROSNITSKIY, P B; TSYSAR, S A; BURAVKOV, S V; PONOMARCHUK, E M; SAPOZHNIKOV, O A; KARZOVA, M M; KHOKHLOVA, T D; MAXWELL, A D; WANG, Y-N; KADREV, A V; CHERNYAEV, A L; CHERNIKOV, V P; OKHOBOTOV, D A; KAMALOV, A A; SCHADE, G R: Initial Assessment of Boiling Histotripsy for Mechanical Ablation of Ex Vivo Human Prostate Tissue. In: Ultrasound Med Biol, 49 (2023), 1: 62–71
- [Kim et al. 2014a] KIM, H; CHIU, A; LEE, S D; FISCHER, K; YOO, S-S: Focused ultrasound-mediated non-invasive brain stimulation: examination of sonication parameters. In: Brain stimulation, 7 (2014), 5: 748–756
- [Kim et al. 2014b] KIM, Y; HALL, T L; XU, Z; CAIN, C A: Transcranial histotripsy therapy: a feasibility study. In: IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 61 (2014), 4: 582–593
- [Köhrmann et al. 1994] KÖHRMANN, K U; BACK, W; BENSEMANN, J; FLORIAN, J; WEBER, A; KAHMANN, F; RASSWEILER, J; ALKEN, P: The isolated perfused kidney of the pig. New model to evaluate shock wave-induced lesions. In: Journal of endourology, 8 (1994), 2: 105–110

- [Kok et al. 2020] KOK, H P; CRESSMAN, E N K; CEELEN, W; BRACE, C L; IVKOV, R; GRÜLL, H; HAAR, G ter; WUST, P; CREZEE, J: Heating technology for malignant tumors: a review. In: International Journal of Hyperthermia, 37 (2020), 1: 711–741
- [Krimholtz et al. 1970] KRIMHOLTZ, R; LEEDOM, D A; MATTHAEI, G L: New equivalent circuits for elementary piezoelectric transducers. In: Electronics Letters, 6 (1970), 13: 398
- [Kubaneck et al. 2018] KUBANEK, J; SHUKLA, P; DAS, A; BACCUS, S A; GOODMAN, M B: Ultrasound Elicits Behavioral Responses through Mechanical Effects on Neurons and Ion Channels in a Simple Nervous System. In: The Journal of neuroscience the official journal of the Society for Neuroscience, 38 (2018), 12: 3081–3091
- [Kung et al. 2018] KUNG, Y; LAN, C; HSIAO, M-Y; SUN, M-K; HSU, Y-H; HUANG, A P-H; LIAO, W-H; LIU, H-L; INSERRA, C; CHEN, W-S: Focused shockwave induced blood-brain barrier opening and transfection. In: Scientific reports, 8 (2018), 1: 2218
- [Lalonde et al. 1993] LALONDE, R J; WORTHINGTON, A; HUNT, J W: Field conjugate acoustic lenses for ultrasound hyperthermia. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 40 (1993), 5: 592–602
- [Lautz et al. 2013] LAUTZ, J; SANKIN, G; ZHONG, P: Turbulent water coupling in shock wave lithotripsy. In: Physics in medicine and biology, 58 (2013), 3: 735–748
- [Lee 2017] LEE, K I: Measurement and numerical simulation of high intensity focused ultrasound field in water. In: Journal of the Korean Physical Society, 71 (2017), 10: 665–669
- [Lee et al. 2018] LEE, W; CROCE, P; MARGOLIN, R W; CAMMALLERI, A; YOON, K; YOO, S-S: Transcranial focused ultrasound stimulation of motor cortical areas in freely-moving awake rats. In: BMC neuroscience, 19 (2018), 1: 57
- [Legon et al. 2020] LEGON, W; ADAMS, S; BANSAL, P; PATEL, P D; HOBBS, L; AI, L; MUELLER, J K; MEEKINS, G; GILLICK, B T: A retrospective qualitative report of symptoms and safety from transcranial focused ultrasound for neuromodulation in humans. In: Scientific reports, 10 (2020), 1: 5573
- [Lele 1981] LELE, P P: An annular-focus ultrasonic lens for production of uniform hyperthermia in cancer therapy. In: Ultrasound in Medicine & Biology, 7 (1981), 2: 191–193

- [Li et al. 2014a] LI, T; CHEN, H; KHOKHLOVA, T; WANG, Y-N; KREIDER, W; HE, X; HWANG, J H: Passive cavitation detection during pulsed HIFU exposures of ex vivo tissues and in vivo mouse pancreatic tumors. In: *Ultrasound Med Biol*, 40 (2014), 7: 1523–1534
- [Li et al. 2014b] LI, T; KHOKHLOVA, T D; SAPOZHNIKOV, O A; O'DONNELL, M; HWANG, J H: A new active cavitation mapping technique for pulsed HIFU applications—bubble Doppler. In: *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 61 (2014), 10: 1698–1708
- [Liang et al. 2010] LIANG, H-D; TANG, J; HALLIWELL, M: Sonoporation, drug delivery, and gene therapy. In: *Proc. ImechE, Part H: J.Engineering in Medicine*, 224 (2010), 2: 343–361
- [Liang et al. 2014] LIANG, S M; CHANG, M H; YANG, Z Y: Development and performance evaluation of an electromagnetic-type shock wave generator for lipolysis. In: *The Review of scientific instruments*, 85 (2014), 1: 15113
- [Liebler et al. 2004] LIEBLER, M; DREYER, T; RIEDLINGER, R E: Focal Pressure Variations in Shock Wave Therapies Caused by Cavitation Bubbles. In: *Proc. of the Joint Congress CFA/DAGA*, 4 (2004): 983–984
- [Lighthill 1978] LIGHTHILL, J: Acoustic streaming. In: *Journal of Sound and Vibration*, 61 (1978), 3: 391–418
- [Lin et al. 2019] LIN, J; LIN, S; XU, J: Analysis and experimental validation of longitudinally composite ultrasonic transducers. In: *The Journal of the Acoustical Society of America*, 145 (2019), 1: 263
- [Lin et al. 2014] LIN, K-W; DURYEA, A P; KIM, Y; HALL, T L; XU, Z; CAIN, C A: Dual-beam histotripsy: a low-frequency pump enabling a high-frequency probe for precise lesion formation. In: *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 61 (2014), 2: 325–340
- [Liu & Zhong 2002] LIU, Y & ZHONG, P: BegoStone—a new stone phantom for shock wave lithotripsy research. In: *The Journal of the Acoustical Society of America*, 112 (2002), 4: 1265–1268
- [Lohse-Busch et al. 2014] LOHSE-BUSCH, H; REIME, U; FALLAND, R: Symptomatic treatment of unresponsive wakefulness syndrome with transcranially focused extracorporeal shock waves. In: *NeuroRehabilitation*, 35 (2014), 2: 235–244

- [Lokhandwalla & Sturtevant 2000] LOKHANDWALLA, M & STURTEVANT, B: Fracture mechanics model of stone comminution in ESWL and implications for tissue damage. In: Physics in medicine and biology, 45 (2000), 7: 1923–1940
- [Loske 2007] LOSKE, A M: Shock wave physics for urologists. Querétaro, Qro.: Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (2007)
- [Loske 2017] LOSKE, A M: Medical and Biomedical Applications of Shock Waves. Cham: Springer International Publishing (2017)
- [Loske et al. 2005] LOSKE, A M; FERNÁNDEZ, F; ZENDEJAS, H; PAREDES, M; CASTAÑO-TOSTADO, E: Dual pulse shock wave lithotripsy. In vitro and in vivo study. In: The Journal of urology, 174 (2005), 6: 2388–2392
- [Loske et al. 2002] LOSKE, A M; PRIETO, F E; FERNANDEZ, F; VAN CAUWELAERT, J: Tandem shock wave cavitation enhancement for extracorporeal lithotripsy. In: Physics in Medicine & Biology, 47 (2002), 22: 3945–3957
- [Lu et al. 2021] LU, N; HALL, T L; CHOI, D; GUPTA, D; DAOU, B J; SUKOVICH, J R; FOX, A; GERHARDSON, T I; PANDEY, A S; NOLL, D C; XU, Z: Transcranial MR-Guided Histotripsy System. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 68 (2021), 9: 2917–2929
- [Lukes et al. 2016] LUKES, P; FERNÁNDEZ, F; GUTIÉRREZ-ACEVES, J; FERNÁNDEZ, E; ALVAREZ, U M; SUNK, P; LOSKE, A M: Tandem shock waves in medicine and biology. A review of potential applications and successes. In: Shock Waves, 26 (2016), 1: 1–23
- [Lukes et al. 2014] LUKES, P; SUNK, P; HOFFER, P; STELMASHUK, V; POUCKOVA, P; ZADINOVA, M; ZEMAN, J; DIBDIK, L; KOLAROVA, H; TOMANKOVA, K; BINDER, S; BENES, J: Focused tandem shock waves in water and their potential application in cancer treatment. In: Shock Waves, 24 (2014), 1: 51–57
- [Lunt & Ashley 1979] LUNT, M J & ASHLEY, B: A simple radiation balance for measuring ultrasonic power. In: Journal of medical engineering & technology, 3 (1979), 4: 194–197
- [Lynn et al. 1942] LYNN, J G; ZWEMER, R L; CHICK, A J; MILLER, A E: A New Method for the Generation and Use of Focused Ultrasound in Experimental Biology. In: The Journal of General Physiology, 26 (1942), 2: 179–193

- [Ma & Sheng 2016] MA, G & SHENG, P: Acoustic metamaterials: From local resonances to broad horizons. In: Science advances, 2 (2016), 2: e1501595
- [Ma et al. 2020] MA, Z; MELDE, K; ATHANASSIADIS, A G; SCHAU, M; RICHTER, H; QIU, T; FISCHER, P: Spatial ultrasound modulation by digitally controlling microbubble arrays. In: Nature communications, 11 (2020), 1: 4537
- [Madsen et al. 1982] MADSEN, E L; ZAGZEBSKI, J A; FRANK, G R: Oil-in-gelatin dispersions for use as ultrasonically tissue-mimicking materials. In: Ultrasound in Medicine & Biology, 8 (1982), 3: 277–287
- [Maeda et al. 2015] MAEDA, K; COLONIUS, T; KREIDER, W; MAXWELL, A; CUNITZ, B; BAILEY, M: Modeling and experimental analysis of acoustic cavitation bubbles for Burst Wave Lithotripsy. In: Journal of physics. Conference series, 656 (2015): 12027
- [Maeda et al. 2018] MAEDA, K; MAXWELL, A D; COLONIUS, T; KREIDER, W; BAILEY, M R: Energy shielding by cavitation bubble clouds in burst wave lithotripsy. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 144 (2018), 5: 2952
- [Maimbourg et al. 2018] MAIMBOURG, G; HOUDOUIN, A; DEFFIEUX, T; TANTER, M; AUBRY, J-F: 3D-printed adaptive acoustic lens as a disruptive technology for transcranial ultrasound therapy using single-element transducers. In: Physics in medicine and biology, 63 (2018), 2: 25026
- [Maloney et al. 2006] MALONEY, M E; MARGUET, C G; ZHOU, Y; KANG, D E; SUNG, J C; SPRINGHART, W P; MADDEN, J; ZHONG, P; PREMINGER, G M: Progressive increase of lithotripter output produces better in-vivo stone comminution. In: Journal of endourology, 20 (2006), 9: 603–606
- [Marquet et al. 2009] MARQUET, F; PERNOT, M; AUBRY, J-F; MONTALDO, G; MARSAC, L; TANTER, M; FINK, M: Non-invasive transcranial ultrasound therapy based on a 3D CT scan: protocol validation and in vitro results. In: Physics in Medicine & Biology, 54 (2009), 9: 2597–2613
- [Marsh & Bentil 2021] MARSH, J L & BENTIL, S A: Cerebrospinal Fluid Cavitation as a Mechanism of Blast-Induced Traumatic Brain Injury: A Review of Current Debates, Methods, and Findings. In: Frontiers in Neurology, 12 (2021): 626393

- [Martin et al. 2016] MARTIN, E; LING, Y T; TREEBY, B E: Simulating Focused Ultrasound Transducers Using Discrete Sources on Regular Cartesian Grids. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 63 (2016), 10: 1535–1542
- [Martin et al. 1993] MARTIN, S J; FRYE, G C; RICCO, A J; SENTURIA, S D: Effect of surface roughness on the response of thickness-shear mode resonators in liquids. In: Analytical chemistry, 65 (1993), 20: 2910–2922
- [Mason 1939] MASON, W P: A Dynamic Measurement of the Elastic, Electric and Piezoelectric Constants of Rochelle Salt. In: Physical Review, 55 (1939), 8: 775–789
- [Maxwell et al. 2012] MAXWELL, A; SAPOZHNIKOV, O; BAILEY, M; CRUM, L; XU, Z; FOWLKES, B; CAIN, C; KHOKHLOVA, V: Disintegration of Tissue Using High Intensity Focused Ultrasound: Two Approaches That Utilize Shock Waves. In: Acoustics today, 8 (2012), 4: 24
- [Maxwell et al. 2013] MAXWELL, A D; CAIN, C A; HALL, T L; FOWLKES, J B; XU, Z: Probability of cavitation for single ultrasound pulses applied to tissues and tissue-mimicking materials. In: Ultrasound in Medicine & Biology, 39 (2013), 3: 449–465
- [Maxwell et al. 2015] MAXWELL, A D; CUNITZ, B W; KREIDER, W; SAPOZHNIKOV, O A; HSI, R S; HARPER, J D; BAILEY, M R; SORENSEN, M D: Fragmentation of urinary calculi in vitro by burst wave lithotripsy. In: The Journal of urology, 193 (2015), 1: 338–344
- [Maxwell et al. 2021] MAXWELL, A D; HUNTER, C; CUNITZ, B W; KREIDER, W; TOTTEN, S; WANG, Y-N: Factors Affecting Tissue Cavitation during Burst Wave Lithotripsy. In: Ultrasound Med Biol, 47 (2021), 8: 2286–2295
- [Maxwell et al. 2020] MAXWELL, A D; MACCONAGHY, B; BAILEY, M R; SAPOZHNIKOV, O A: An investigation of elastic waves producing stone fracture in burst wave lithotripsy. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 147 (2020), 3: 1607
- [Maxwell et al. 2011] MAXWELL, A D; WANG, T-Y; CAIN, C A; FOWLKES, J B; SAPOZHNIKOV, O A; BAILEY, M R; XU, Z: Cavitation clouds created by shock scattering from bubbles during histotripsy. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 130 (2011), 4: 1888–1898
- [Maxwell et al. 2019] MAXWELL, A D; WANG, Y-N; KREIDER, W; CUNITZ, B W; STARR, F; LEE, D; NAZARI, Y; WILLIAMS, J C; BAILEY, M R; SORENSEN, M D: Evaluation of Renal Stone Comminution and Injury by Burst Wave Lithotripsy in a Pig Model. In: Journal of endourology, 33 (2019), 10: 787–792

- [Maxwell et al. 2010] MAXWELL, A D; WANG, T-Y; YUAN, L; DURYEA, A P; XU, Z; CAIN, C A: A tissue phantom for visualization and measurement of ultrasound-induced cavitation damage. In: *Ultrasound Med Biol*, 36 (2010), 12: 2132–2143
- [May et al. 2016] MAY, P C; BAILEY, M R; HARPER, J D: Ultrasonic propulsion of kidney stones. In: *Current opinion in urology*, 26 (2016), 3: 264–270
- [May et al. 2017] MAY, P C; KREIDER, W; MAXWELL, A D; WANG, Y-N; CUNITZ, B W; BLOMGREN, P M; JOHNSON, C D; PARK, J S H; BAILEY, M R; LEE, D; HARPER, J D; SORENSEN, M D: Detection and Evaluation of Renal Injury in Burst Wave Lithotripsy Using Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging. In: *Journal of endourology*, 31 (2017), 8: 786–792
- [McAteer et al. 2009] MCATEER, J A; EVAN, A P; WILLIAMS, J C; LINGEMAN, J E: Treatment protocols to reduce renal injury during shock wave lithotripsy. In: *Current opinion in urology*, 19 (2009), 2: 192–195
- [Melde et al. 2016] MELDE, K; MARK, A G; QIU, T; FISCHER, P: Holograms for acoustics. In: *Nature*, 537 (2016), 7621: 518–522
- [Mendez-Probst et al. 2010] MENDEZ-PROBST, C E; VANJECEK, M; RAZVI, H; CADIEUX, P A: Ordinance gelatine as an in vitro tissue simulation scaffold for extracorporeal shock wave lithotripsy. In: *Urological research*, 38 (2010), 6: 497–503
- [Meng & Lin 2019] MENG, X & LIN, S: Analysis on coupled vibration of piezoelectric ceramic stack with two piezoelectric ceramic elements. In: *The Journal of the Acoustical Society of America*, 146 (2019), 4: 2170
- [Meng et al. 2021] MENG, Y; HYNYNEN, K; LIPSMAN, N: Applications of focused ultrasound in the brain: from thermoablation to drug delivery. In: *Nature reviews. Neurology*, 17 (2021), 1: 7–22
- [Mishra & Cleveland 2023] MISHRA, A & CLEVELAND, R O: Chapter 26 - Pulsed waves for medical therapy. In: Gallego-Juárez, J A; Graff, K F; Lucas, M (Hg.): *Power ultrasonics. Applications of high-intensity ultrasound*. Second edition. Cambridge, MA, United States, Kidlington, United Kingdom: Woodhead Publishing, an imprint of Elsevier (2023) (Woodhead Publishing series in electronic and optical materials): 599–616
- [Mittermayr et al. 2012] MITTERMAYR, R; ANTONIC, V; HARTINGER, J; KAUFMANN, H; REDL, H; TÉOT, L; STOJADINOVIC, A; SCHADEN, W: Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for

- wound healing: technology, mechanisms, and clinical efficacy. In: Wound repair and regeneration official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society, 20 (2012), 4: 456–465
- [Moon et al. 2016] MOON, J-Y; LEE, J; CHANG, J H: Electrical impedance matching networks based on filter structures for high frequency ultrasound transducers. In: Sensors and Actuators A: Physical, 251 (2016): 225–233
- [Motil et al. 2016] MOTIL, I; KUBIS, I; SRAMKOVA, T: Treatment of Vasculogenic Erectile Dysfunction with Piezowave2 Device. Application of Low Intensity Shockwaves Using Novel Linear Shockwave Tissue Coverage (LSTC-ED®) Technique. A Prospective, Multicentric, Placebo-Controlled Study. In: Advances in Sexual Medicine, 06 (2016), 02: 15–18
- [Mouratidis et al. 2021] MOURATIDIS, P X E; COSTA, M; RIVENS, I; REPASKY, E E; HAAR, G ter: Pulsed focused ultrasound can improve the anti-cancer effects of immune checkpoint inhibitors in murine pancreatic cancer. In: Journal of the Royal Society, Interface, 18 (2021), 180: 20210266
- [Movahed et al. 2017] MOVAHED, P; KREIDER, W; MAXWELL, A D; DUNMIRE, B; FREUND, J B: Ultrasound-Induced Bubble Clusters in Tissue-Mimicking Agar Phantoms. In: Ultrasound Med Biol, 43 (2017), 10: 2318–2328
- [Neisius et al. 2014] NEISIUS, A; SMITH, N B; SANKIN, G; KUNTZ, N J; MADDEN, J F; FOVARGUE, D E; MITRAN, S; LIPKIN, M E; SIMMONS, W N; PREMINGER, G M; ZHONG, P: Improving the lens design and performance of a contemporary electromagnetic shock wave lithotripter. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 111 (2014), 13: E1167-75
- [Nightingale et al. 1999] NIGHTINGALE, K R; KORNGUTH, P J; TRAHEY, G E: The use of acoustic streaming in breast lesion diagnosis: a clinical study. In: Ultrasound in Medicine & Biology, 25 (1999), 1: 75–87
- [Nightingale et al. 1995] NIGHTINGALE, K R; KORNGUTH, P J; WALKER, W F; MCDERMOTT, B A; TRAHEY, G E: A novel ultrasonic technique for differentiating cysts from solid lesions: Preliminary results in the breast. In: Ultrasound in Medicine & Biology, 21 (1995), 6: 745–751

- [Niknejad 2007] NIKNEJAD, A M: Electromagnetics for high-speed analog and digital communication circuits. Cambridge, New York: Cambridge University Press (2007)
- [Nyborg 1965] NYBORG, W L M: Acoustic Streaming. In: Mason, W P (Hg.): Properties of Polymers and Nonlinear Acoustics: Elsevier (1965) (Physical Acoustics): 265–331
- [Padilla & ter Haar 2022] PADILLA, F & TER HAAR, G: Recommendations for Reporting Therapeutic Ultrasound Treatment Parameters. In: Ultrasound Med Biol, 48 (2022), 7: 1299–1308
- [Pahk 2021] PAHK, K J: Control of the dynamics of a boiling vapour bubble using pressure-modulated high intensity focused ultrasound without the shock scattering effect: A first proof-of-concept study. In: Ultrasonics Sonochemistry, 77 (2021): 105699
- [Pahk et al. 2019] PAHK, K J; SHIN, C-H; BAE, I Y; YANG, Y; KIM, S-H; PAHK, K; KIM, H; OH, S J: Boiling Histotripsy-induced Partial Mechanical Ablation Modulates Tumour Microenvironment by Promoting Immunogenic Cell Death of Cancers. In: Scientific reports, 9 (2019), 1: 9050
- [Park & Choi 2020] PARK, J-Y & CHOI, J-W: Review—Electronic Circuit Systems for Piezoelectric Resonance Sensors. In: Journal of The Electrochemical Society, 167 (2020), 3: 37560
- [Paterson et al. 2002] PATERSON, R F; LIFSHITZ, D A; LINGEMAN, J E; EVAN, A P; CONNORS, B A; FINEBERG, N S; WILLIAMS, J C; MCATEER, J A: Stone Fragmentation During Shock Wave Lithotripsy is Improved by Slowing the Shock Wave Rate. Studies With a New Animal Model. In: The Journal of urology, 168 (2002), 5: 2211–2215
- [Perez et al. 2013] PEREZ, C; CHEN, H; MATULA, T J; KARZOVA, M; KHOKHLOVA, V A: Acoustic field characterization of the Duolith. Measurements and modeling of a clinical shock wave therapy device. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 134 (2013), 2: 1663–1674
- [Phenix et al. 2014] PHENIX, C P; TOGTEMA, M; PICHARDO, S; ZEHBE, I; CURIEL, L: High intensity focused ultrasound technology, its scope and applications in therapy and drug delivery. In: Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques, 17 (2014), 1: 136–153

- [Pishchalnikov et al. 2006] PISHCHALNIKOV, Y A; MCATEER, J A; WILLIAMS, J C; PISHCHALNIKOVA, I V; VONDERHAAR, R J: Why stones break better at slow shockwave rates than at fast rates. In vitro study with a research electrohydraulic lithotripter. In: Journal of endourology, 20 (2006), 8: 537–541
- [Pishchalnikov et al. 2005] PISHCHALNIKOV, Y A; SAPOZHNIKOV, O A; BAILEY, M R; PISHCHALNIKOVA, I V; WILLIAMS, J C; MCATEER, J A: Cavitation selectively reduces the negative-pressure phase of lithotripter shock pulses. In: Acoustics research letters online ARLO, 6 (2005), 4: 280–286
- [Pishchalnikov et al. 2011] PISHCHALNIKOV, Y A; WILLIAMS, J C; MCATEER, J A: Bubble proliferation in the cavitation field of a shock wave lithotripter. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 130 (2011), 2: EL87-93
- [Qu et al. 2020] QU, S; WORLIKAR, T; FELSTED, A E; GANGULY, A; BEEMS, M V; HUBBARD, R; PEPPE, A L; KEVELIN, A A; GARAVAGLIA, H; DIB, J; TOMA, M; HUANG, H; TSUNG, A; XU, Z; CHO, C S: Non-thermal histotripsy tumor ablation promotes abscopal immune responses that enhance cancer immunotherapy. In: Journal for Immunotherapy of Cancer, 8 (2020), 1: e000200
- [Ramesh et al. 2020] RAMESH, S; CHEN, T T; MAXWELL, A D; CUNITZ, B W; DUNMIRE, B; THIEL, J; WILLIAMS, J C; GARDNER, A; LIU, Z; METZLER, I; HARPER, J D; SORENSEN, M D; BAILEY, M R: In Vitro Evaluation of Urinary Stone Comminution with a Clinical Burst Wave Lithotripsy System. In: Journal of endourology, 34 (2020), 11: 1167–1173
- [Randad et al. 2019a] RANDAD, A; AHN, J; BAILEY, M R; KREIDER, W; HARPER, J D; SORENSEN, M D; MAXWELL, A D: The Impact of Dust and Confinement on Fragmentation of Kidney Stones by Shockwave Lithotripsy in Tissue Phantoms. In: Journal of endourology (2019)
- [Randad et al. 2020] RANDAD, A; GHANEM, M A; BAILEY, M R; MAXWELL, A D: Design, fabrication, and characterization of broad beam transducers for fragmenting large renal calculi with burst wave lithotripsy. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 148 (2020), 1: 44
- [Randad et al. 2019b] RANDAD, A P; GHANEM, M A; BAILEY, M R; MAXWELL, A D: Design of a transducer for fragmenting large kidney stones using burst wave lithotripsy. In: Acoustical Society of America (2019) (Proceedings of Meetings on Acoustics): 20007

- [Raskolnikov et al. 2022] RASKOLNIKOV, D; BAILEY, M R; HARPER, J D: Recent Advances in the Science of Burst Wave Lithotripsy and Ultrasonic Propulsion. In: BME Frontiers, 2022 (2022): 1–6
- [Rassweiler et al. 2022] RASSWEILER, J; RIEKER, P; PECHA, R; DRESSEL, M; RASSWEILER-SEYFRIED, M-C: In Vitro Comparison of Two Electromagnetic Shockwave Generators: Low-Pressure Wide Focus vs High-Pressure Small Focus- Impact on Initial Stone Fragmentation and Final Stone Comminution. In: Journal of endourology, 36 (2022), 2: 266–272
- [Rassweiler et al. 2011] RASSWEILER, J J; KNOLL, T; KÖHRMANN, K-U; MCATEER, J A; LINGEMAN, J E; CLEVELAND, R O; BAILEY, M R; CHAUSSY, C: Shock wave technology and application. An update. In: European urology, 59 (2011), 5: 784–796
- [Rassweiler-Seyfried et al. 2023] RASSWEILER-SEYFRIED, M-C; MAYER, J; GOLDENSTEDT, C; STORZ, R; MARLINGHAUS, E; HEINE, G; ALKEN, P; RASSWEILER, J J: High-frequency shock wave lithotripsy: stone comminution and evaluation of renal parenchyma injury in a porcine ex-vivo model. In: World journal of urology (2023)
- [Rastert et al. 2000] RASTERT, R; SIMIANTONAKIS, I; MOOSMANN, M; HUBER, P; DEBUS, J; JENNE, J: Treatment acceleration by modification of sound fields and sonication modalities. In: 2000 IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. An International Symposium (Cat. No.00CH37121): IEEE (2000): 1441–1444
- [Reinhardt & de la Fuente 2022] REINHARDT, N & DE LA FUENTE, M: In-vitro Evaluation of Single Pulsed vs. Burst Shock Waves. In: ISTU 2022: 21st Annual International Symposium on Therapeutic Ultrasound: Abstract Book (2022)
- [Reinhardt et al. 2018] REINHARDT, N; DIETZ-LAURSONN, K; JANZEN, M; RADERMACHER, K; BACH, C; DE LA FUENTE, M: Experimental setup for evaluation of cavitation effects in ESWL. In: Current Directions in Biomedical Engineering, 4 (2018), 1: 191–194
- [Reinhardt et al. 2023a] REINHARDT, N; KOBEL, S; DE LA FUENTE, M (2023): Design method for acoustic lenses for piezoelectric shock wave transducers. In: ISTU EUFUS 2023: 22nd Annual International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 6th European Symposium of EUFUS; URL: <https://www.xcdsystem.com/istu/program/4vCxWhF/index.cfm?pgid=545&printmode=1&sid=13103&abid=37511>. Zuletzt geprüft am: 28.07.2024

- [Reinhardt et al. 2023b] REINHARDT, N; SCHMITZ, C; MILZ, S; DE LA FUENTE, M; LA FUENTE, M
de: Influence of the skull bone and brain tissue on the sound field in transcranial
extracorporeal shock wave therapy: an ex vivo study. In: Biomedizinische Technik.
Biomedical engineering, 69 (2023), 1: 27–37
- [Reisman et al. 2015] REISMAN, Y; HIND, A; VARANECKAS, A; MOTIL, I: Initial experience with
linear focused shockwave treatment for erectile dysfunction: a 6-month follow-up pilot
study. In: International journal of impotence research, 27 (2015), 3: 108–112
- [Rola et al. 2022] ROLA, P; WŁODARCZAK, A; BARYCKI, M; DOROSZKO, A: Use of the Shock
Wave Therapy in Basic Research and Clinical Applications-From Bench to Bedside. In:
Biomedicines, 10 (2022), 3
- [Rosnitskiy et al. 2017] ROSNITSKIY, P B; YULDASHEV, P V; SAPOZHNIKOV, O A; MAXWELL, A D;
KREIDER, W; BAILEY, M R; KHOKHLOVA, V A: Design of HIFU Transducers for Generating
Specified Nonlinear Ultrasound Fields. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics,
and frequency control, 64 (2017), 2: 374–390
- [Rybyanets et al. 2015] RYBYANETS, A N; NAUMENKO, A A; SAPOZHNIKOV, O A; KHOKHLOVA, V
A: New Methods and Transducer Designs for Ultrasonic Diagnostics and Therapy. In:
Physics Procedia, 70 (2015): 1152–1156
- [Safety Group of the British Medical Ultrasound Society 2010] SAFETY GROUP OF THE BRITISH
MEDICAL ULTRASOUND SOCIETY: Guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound
equipment. In: Ultrasound, 18 (2010), 2: 52–59
- [Sakharov et al. 2000] SAKHAROV, D V; HEKKENBERG, R T; RIJKEN, D C: Acceleration of
Fibrinolysis by High-frequency Ultrasound. In: Thrombosis research, 100 (2000), 4: 333–
340
- [Sankin & Teslenko 2003] SANKIN, G N & TESLENKO, V S: Two-threshold cavitation regime. In:
Doklady Physics, 48 (2003), 12: 665–668
- [Sapozhnikov et al. 2003] SAPOZHNIKOV, O A; PISHCHAL'NIKOV, Y A; MOROZOV, A V:
Reconstruction of the normal velocity distribution on the surface of an ultrasonic transducer
from the acoustic pressure measured on a reference surface. In: Acoustical Physics, 49
(2003), 3: 354–360

- [Sapozhnikov et al. 2002] SAPOZHNIKOV, O A; KHOKHLOVA, V A; BAILEY, M R; WILLIAMS, J C; MCATEER, J A; CLEVELAND, R O; CRUM, L A: Effect of overpressure and pulse repetition frequency on cavitation in shock wave lithotripsy. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 112 (2002), 3: 1183–1195
- [Sapozhnikov et al. 2007] SAPOZHNIKOV, O A; MAXWELL, A D; MACCONAGHY, B; BAILEY, M R: A mechanistic analysis of stone fracture in lithotripsy. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 121 (2007), 2: 1190–1202
- [Sapozhnikov et al. 2015] SAPOZHNIKOV, O A; TSYSAR, S A; KHOKHLOVA, V A; KREIDER, W: Acoustic holography as a metrological tool for characterizing medical ultrasound sources and fields. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 138 (2015), 3: 1515–1532
- [Shah et al. 2012] SHAH, A; HARPER, J D; CUNITZ, B W; WANG, Y-N; PAUN, M; SIMON, J C; LU, W; KACZKOWSKI, P J; BAILEY, M R: Focused ultrasound to expel calculi from the kidney. In: The Journal of urology, 187 (2012), 2: 739–743
- [Shah et al. 2010] SHAH, A; OWEN, N R; LU, W; CUNITZ, B W; KACZKOWSKI, P J; HARPER, J D; BAILEY, M R; CRUM, L A: Novel ultrasound method to reposition kidney stones. In: Urological research, 38 (2010), 6: 491–495
- [Shetty et al. 2014] SHETTY, A K; MISHRA, V; KODALI, M; HATTIANGADY, B: Blood brain barrier dysfunction and delayed neurological deficits in mild traumatic brain injury induced by blast shock waves. In: Frontiers in cellular neuroscience, 8 (2014): 232
- [Shi et al. 2002] SHI, X; MARTIN, R W; VAEZY, S; CRUM, L A: Quantitative investigation of acoustic streaming in blood. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 111 (2002), 2: 1110–1121
- [Shi et al. 2001] SHI, X; MARTIN, R W; VAEZY, S; KACZKOWSKI, P; CRUM, L A: Color Doppler detection of acoustic streaming in a hematoma model. In: Ultrasound in Medicine & Biology, 27 (2001), 9: 1255–1264
- [Shung & Zippuro 1996] SHUNG, K K & ZIPPURRO, M: Ultrasonic transducers and arrays. In: IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, 15 (1996), 6: 20–30
- [Sokolov et al. 2001] SOKOLOV, D L; BAILEY, M R; CRUM, L A: Use of a dual-pulse lithotripter to generate a localized and intensified cavitation field. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 110 (2001), 3: 1685–1695

- [Solovchuk et al. 2012] SOLOVCHUK, M A; SHEU, T W; LIN, W-L; KUO, I; THIRIET, M: Simulation study on acoustic streaming and convective cooling in blood vessels during a high-intensity focused ultrasound thermal ablation. In: International Journal of Heat and Mass Transfer, 55 (2012), 4: 1261–1270
- [Sorensen et al. 2013] SORENSEN, M D; BAILEY, M R; HSI, R S; CUNITZ, B W; SIMON, J C; WANG, Y-N; DUNMIRE, B L; PAUN, M; STARR, F; LU, W; EVAN, A P; HARPER, J D: Focused ultrasonic propulsion of kidney stones: review and update of preclinical technology. In: Journal of endourology, 27 (2013), 10: 1183–1186
- [Stern et al. 2021] STERN, J M; SPIVAK, N M; BECERRA, S A; KUHN, T P; KORB, A S; KRONEMYER, D; KHANLOU, N; REYES, S D; MONTI, M M; SCHNAKERS, C; WALSHAW, P; KESELMAN, I; COHEN, M S; YONG, W; FRIED, I; JORDAN, S E; SCHAFER, M E; ENGEL, J; BYSTRITSKY, A: Safety of focused ultrasound neuromodulation in humans with temporal lobe epilepsy. In: Brain stimulation, 14 (2021), 4: 1022–1031
- [Strahlenschutzkommission 2013] STRAHLENSCHUTZKOMMISSION: Ultraschallanwendung am Menschen, Empfehlung der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 249. Sitzung der SSK am 19./20. April 2013. SSK (2013)
- [Sun et al. 2020] SUN, H; WANG, S; HUANG, S; PENG, L; WANG, Q; ZHAO, W: Design and characterization of an acoustic composite lens with high-intensity and directionally controllable focusing. In: Scientific reports, 10 (2020), 1: 1469
- [Sunka et al. 2006] SUNKA, P; STELMASHUK, V; BABICKY, V; CLUPEK, M; BENES, J; POUCKOVA, P; KASPAR, J; BODNAR, M: Generation of Two Successive Shock Waves Focused to a Common Focal Point. In: IEEE Transactions on Plasma Science, 34 (2006), 4: 1382–1385
- [Szabo 1994] SZABO, T L: Time domain wave equations for lossy media obeying a frequency power law. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 96 (1994), 1: 491–500
- [ter Haar & Coussios 2007] TER HAAR, G & COUSSIOS, C: High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. In: International Journal of Hyperthermia, 23 (2007), 2: 89–104
- [Thanh Nguyen et al. 2017] THANH NGUYEN, T; ASAKURA, Y; KODA, S; YASUDA, K: Dependence of cavitation, chemical effect, and mechanical effect thresholds on ultrasonic frequency. In: Ultrasonics Sonochemistry, 39 (2017): 301–306

- [Thomas 2019] THOMAS, G: Design, Optimization and Evaluation of an Extracorporeal Piezoelectric Lithotripter. Dissertation. Lyon (2019)
- [Thomas et al. 2018] THOMAS, G P L; CHAPELON, J-Y; BERA, J-C; LAFON, C: Parametric Shape Optimization of Lens-Focused Piezoelectric Ultrasound Transducers. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 65 (2018), 5: 844–850
- [Thomas et al. 2020] THOMAS, G P L; CHAPELON, J-Y; BIRER, A; INSERRA, C; LAFON, C: Confocal lens focused piezoelectric lithotripter. In: Ultrasonics, 103 (2020): 106066
- [Torr 1984] TORR, G R: The acoustic radiation force. In: American Journal of Physics, 52 (1984), 5: 402–408
- [Treeby et al. 2018] TREEBY, B E; BUDISKY, J; WISE, E S; JAROS, J; COX, B T: Rapid calculation of acoustic fields from arbitrary continuous-wave sources. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 143 (2018), 1: 529
- [Treeby & Cox 2010] TREEBY, B E & COX, B T: k-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave fields. In: Journal of biomedical optics, 15 (2010), 2: 21314
- [Tu et al. 2007] TU, J; MATULA, T J; BAILEY, M R; CRUM, L A: Evaluation of a shock wave induced cavitation activity both in vitro and in vivo. In: Physics in medicine and biology, 52 (2007), 19: 5933–5944
- [U.S. Food and Drug Administration 2012] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2012): Premarket Approval (PMA) P110039. InSightec ExAblate; URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/P110039A.pdf. Zuletzt geprüft am: 02.08.2023
- [U.S. Food and Drug Administration 2016] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2016): 510(k) K160942. Sonablate; URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/K160942.pdf. Zuletzt geprüft am: 02.08.2023
- [U.S. Food and Drug Administration 2019] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION: Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers (2019)
- [U.S. Food and Drug Administration 2021] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2021): 510(k) K212150. Exablate Prostate System; URL:

https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf21/K212150.pdf. Zuletzt geprüft am:
02.08.2023

[U.S. Food and Drug Administration 2023] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2023):
Device Classification Under Section 513(f)(2)(De Novo) DEN220087. Edison System; URL:
https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf22/DEN220087.pdf. Zuletzt geprüft am:
30.07.2024

[Ueberle 2017] UEBERLE, F: Einsatz von Stoßwellen in der Medizin. In: Kramme, R (Hg.):
Medizintechnik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (2017): 579–615

[Ueberle & Jamshidi-Rad 2011] UEBERLE, F & JAMSHIDI-RAD, A: Pressure Pulse
Measurements Using Optical Hydrophone Principles. In: Journal of Physics: Conference
Series, 279 (2011): 12003

[Urban 2018] URBAN, M W: Production of acoustic radiation force using ultrasound: methods
and applications. In: Expert review of medical devices, 15 (2018), 11: 819–834

[van Dyke 1928] VAN DYKE, K S: The Piezo-Electric Resonator and Its Equivalent Network. In:
Proceedings of the IRE, 16 (1928), 6: 742–764

[Vlaisavljevich et al. 2014] VLAISAVLJEVICH, E; MAXWELL, A; WARNEZ, M; JOHNSEN, E; CAIN, C
A; XU, Z: Histotripsy-induced cavitation cloud initiation thresholds in tissues of different
mechanical properties. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency
control, 61 (2014), 2: 341–352

[Vlaisavljevich et al. 2016] VLAISAVLJEVICH, E; XU, Z; MAXWELL, A; MANCIA, L; ZHANG, X; LIN,
K-W; DURYEA, A; SUKOVICH, J; HALL, T; JOHNSEN, E; CAIN, C: Effects of Temperature on
the Histotripsy Intrinsic Threshold for Cavitation. In: IEEE transactions on ultrasonics,
ferroelectrics, and frequency control, 63 (2016), 8: 1064–1077

[Vu et al. 2019] VU, A H; HWANG, Y-I; KIM, H-J; SONG, S-J: Focusing Ultrasonic Wave using
Metamaterial-based Device with Cross Shape. In: Journal of the Korean Physical Society,
74 (2019), 3: 274–279

[Wang & Zhou 2015] WANG, J-C & ZHOU, Y: Suppressing bubble shielding effect in shock
wave lithotripsy by low intensity pulsed ultrasound. In: Ultrasonics, 55 (2015): 65–74

- [Wang et al. 2011] WANG, T-Y; XU, Z; HALL, T; FOWLKES, J; ROBERTS, W; CAIN, C: Active focal zone sharpening for high-precision treatment using histotripsy. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 58 (2011), 2: 305–315
- [Wang 2016] WANG, X: Ultrasonic Generator for Surgical Applications and Non-invasive Cancer Treatment by High Intensity Focused Ultrasound (2016)
- [Wang et al. 2013] WANG, Y-N; KHOKHLOVA, T; BAILEY, M; HWANG, J H; KHOKHLOVA, V: Histological and biochemical analysis of mechanical and thermal bioeffects in boiling histotripsy lesions induced by high intensity focused ultrasound. In: Ultrasound Med Biol, 39 (2013), 3: 424–438
- [Wang & Bai 2017] WANG, Z & BAI, J: Impedance matching for focused ultrasound transducers. In: 2017 10th International Congress on Image and Signal Processing, BioMedical Engineering and Informatics (CISP-BMEI), 14-16 Oct. 2017. Proceedings: IEEE Xplore (2017): 1–5
- [Wess 2004] WESS, O: Physikalische Grundlagen der extrakorporalen Stoßwellentherapie. In: Journal für Mineralstoffwechsel, 11 (2004), 4: 7–18
- [Wess & Mayer 2020] WESS, O J & MAYER, J: Fragmentation of brittle material by shock wave lithotripsy. Momentum transfer and inertia: a novel view on fragmentation mechanisms. In: Urolithiasis, 48 (2020), 2: 137–149
- [Wessapan & Rattanadecho 2020] WESSAPAN, T & RATTANADECHO, P: Acoustic streaming effect on flow and heat transfer in porous tissue during exposure to focused ultrasound. In: Case Studies in Thermal Engineering, 21 (2020): 100670
- [Wu & Sherar 2002] WU, X & SHERAR, M: Theoretical evaluation of moderately focused spherical transducers and multi-focus acoustic lens/transducer systems for ultrasound thermal therapy. In: Physics in medicine and biology, 47 (2002), 9: 1603–1621
- [Xi & Zhong 2000] XI, X & ZHONG, P: Improvement of stone fragmentation during shock-wave lithotripsy using a combined EH/PEAA shock-wave generator-in vitro experiments. In: Ultrasound in Medicine & Biology, 26 (2000), 3: 457–467
- [Xie et al. 2018] XIE, P; ZHOU, S; WANG, X; WANG, Y; YUAN, Y: Effect of pulsed transcranial ultrasound stimulation at different number of tone-burst on cortico-muscular coupling. In: BMC neuroscience, 19 (2018), 1: 60

- [Xu et al. 2013] XU, J; BIGELOW, T A; NAGARAJU, R: Precision control of lesions by high-intensity focused ultrasound cavitation-based histotripsy through varying pulse duration. In: IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 60 (2013), 7: 1401–1411
- [Xu et al. 2006] XU, Z; FOWLKES, J B; CAIN, C A: A new strategy to enhance cavitation tissue erosion using a high-intensity, Initiating sequence. In: IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, 53 (2006), 8: 1412–1424
- [Xu et al. 2005] XU, Z; FOWLKES, J B; ROTHMAN, E D; LEVIN, A M; CAIN, C A: Controlled ultrasound tissue erosion: the role of dynamic interaction between insonation and microbubble activity. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 117 (2005), 1: 424–435
- [Xu et al. 2007] XU, Z; HALL, T L; FOWLKES, J B; CAIN, C A: Effects of acoustic parameters on bubble cloud dynamics in ultrasound tissue erosion (histotripsy). In: The Journal of the Acoustical Society of America, 122 (2007), 1: 229–236
- [Xu et al. 2021] XU, Z; HALL, T L; VLAISAVLJEVICH, E; LEE, F T: Histotripsy: the first noninvasive, non-ionizing, non-thermal ablation technique based on ultrasound. In: International Journal of Hyperthermia, 38 (2021), 1: 561–575
- [Yang et al. 2020] YANG, C; SUN, H; LIU, S; QIU, L; FANG, Z; ZHENG, Y: A Broadband Resonant Noise Matching Technique for Piezoelectric Ultrasound Transducers. In: IEEE Sensors Journal, 20 (2020), 8: 4290–4299
- [Yilmaz et al. 2005] YILMAZ, E; BATISLAM, E; BASAR, M; TUĞLU, D; MERT, C; BASAR, H: Optimal frequency in extracorporeal shock wave lithotripsy. Prospective randomized study. In: Urology, 66 (2005), 6: 1160–1164
- [Yoshizawa et al. 2009] YOSHIZAWA, S; IKEDA, T; ITO, A; OTA, R; TAKAGI, S; MATSUMOTO, Y: High intensity focused ultrasound lithotripsy with cavitating microbubbles. In: Medical & biological engineering & computing, 47 (2009), 8: 851–860
- [Younan et al. 2013] YOUNAN, Y; DEFFIEUX, T; LARRAT, B; FINK, M; TANTER, M; AUBRY, J-F: Influence of the pressure field distribution in transcranial ultrasonic neurostimulation. In: Medical physics, 40 (2013), 8: 82902

- [Zeman et al. 2019] ZEMAN, J; BENES, J; POUCKOVA, P; ZADINOVA, M; LUKES, P: Effect of shock waves combined with cytostatics on the growths of tumors in vivo. In: Physiological Research, 68 (2019), Suppl 4: 475-481
- [Zhong et al. 2019] ZHONG, P; PREMINGER, G M; SANKIN, G N; COCKS, F H; SIMMONS, W N (2019): Acoustic lens for shock wave lithotripsy and related methods (US 10238408 B2). United States Patent
- [Zhong & Zhou 2001] ZHONG, P & ZHOU, Y: Suppression of large intraluminal bubble expansion in shock wave lithotripsy without compromising stone comminution: methodology and in vitro experiments. In: The Journal of the Acoustical Society of America, 110 (2001), 6: 3283–3291
- [Zhong et al. 2001] ZHONG, P; ZHOU, Y; ZHU, S: Dynamics of bubble oscillation in constrained media and mechanisms of vessel rupture in SWL. In: Ultrasound in Medicine & Biology, 27 (2001), 1: 119–134
- [Zhong et al. 1997] ZHONG, P; COCKS, F H; CIOANTA, I; PREMINGER, G M: Controlled, forced collapse of cavitation bubbles for improved stone fragmentation during shock wave lithotripsy. In: The Journal of urology, 158 (1997), 6: 2323–2328
- [Zhu et al. 2002] ZHU, S; COCKS, F H; PREMINGER, G M; ZHONG, P: The role of stress waves and cavitation in stone comminution in shock wave lithotripsy. In: Ultrasound in Medicine & Biology, 28 (2002), 5: 661–671
- [Zwaschka et al. 2018] ZWASCHKA, T A; AHN, J S; CUNITZ, B W; BAILEY, M R; DUNMIRE, B; SORENSEN, M D; HARPER, J D; MAXWELL, A D: Combined Burst Wave Lithotripsy and Ultrasonic Propulsion for Improved Urinary Stone Fragmentation. In: Journal of endourology, 32 (2018), 4: 344–349

Zugehörige studentische Arbeiten

Die vorgestellten Ergebnisse basieren teilweise auf Ergebnissen, die im Rahmen von Abschlussarbeiten an der RWTH Aachen am Lehrstuhl für Medizintechnik unter Leitung von Univ.-Prof. Dr.-Ing. Klaus Radermacher und unter Betreuung durch die Autorin dieser Dissertation sowie von am Lehrstuhl für Medizintechnik verfügbaren Kenntnisse und Know-how entstanden sind. Diese Arbeiten sind:

Johannes Hahn, Entwicklung und Evaluierung eines Gewebephantoms für die in-vitro Untersuchung des Steinbruchs während der Stoßwellenlithotripsie, 2018

Jens Wegenaer, Optimierung des Schwingverhaltens eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers, 2021

Lorenzo D'Amico, Untersuchung von Methoden der Impedanzanpassung zur Optimierung des Schwingverhaltens eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers, 2022

Svenja Kobel, Development and evaluation of acoustic lenses for the adaption of sound fields of a piezoelectric transducer, 2022

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Einordnung von Burst Waves zwischen Stoßwellen und kontinuierlichen Wellen (CW).	8
Abbildung 2.2: Zeitlicher Verlauf einer Stoßwelle im Fokus. Der hervorgehobene Bereich gibt das Pulsintensitätsintegral an.	10
Abbildung 2.3: Unterschiedliche Fokuszonen, eingezeichnet in eine typische Maximaldruckverteilung durch den Fokus, radial zur Ausbreitungsrichtung der Stoßwelle in Anlehnung an [Loske 2017].	12
Abbildung 2.4: Wachstum und Kollaps einer Kavitationsblase aus einem Kavitationskeim in der Nähe einer Oberfläche in Anlehnung an [Wess 2004].	14
Abbildung 2.5: Einteilung der in der Literatur beschriebenen therapeutisch eingesetzten akustischen Druckwellen.	17
Abbildung 2.6: Beispiele von Fokusdruckkurven eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers: Stoßwelle (A) und Tandem-Stoßwelle (B).	18
Abbildung 2.7: Beispiel einer Druckkurve eines HIFU-Wandlers bei verschiedenen Druckamplituden in Anlehnung an [Lee 2017].	20
Abbildung 2.8: Beispiel eines Histotripsy-Pulses.	21
Abbildung 2.9: Beispiel einer Stoßwelle in Kombination mit einem Blasenentfernungspuls in Anlehnung an [Duryea et al. 2014b].	23
Abbildung 2.10: Beispiel eines BWL-Pulses in Anlehnung an [Maxwell et al. 2015].	24
Abbildung 2.11: Beispiele unterschiedlicher Formen von Burst Waves (schematisch).	27
Abbildung 2.12: Messspitze eines FOPHs (A) und eines Nadelhydrophons (B).	29
Abbildung 2.13: Beispiele explantierter humaner Nierensteine (A) und künstlicher Nierensteine aus Gips (B).	30
Abbildung 3.1: Struktur dieser Arbeit zur Untersuchung der Forschungsfragen.	34

Abbildung 3.2: Konzept zur Schallfeldveränderung und -bewertung eines piezoelektrischen Stoßwellenwandlers.	35
Abbildung 4.1: Schematische Darstellung des Aufbaus eines piezoelektrischen Wandlers.	38
Abbildung 4.2: Therapeutische Stoßwellenwandler: F10G10 (links) und F07G3 (rechts).	39
Abbildung 4.3: Schematische Zeichnung des Prüfstands für die Schallfeldmessung.	39
Abbildung 4.4: Prüfstände für die Messung primärer (A) und sekundärer Kavitation (B).	40
Abbildung 4.5: Beispiel für das Bildverarbeitungsverfahren der Hochgeschwindigkeits-fotografie: Referenzbild (A), Bild mit Kavitation (B), die Differenz aus den ersten beiden Bildern zeigt den Kavitationsbereich (C).	42
Abbildung 4.6: Einfluss der Pulswiederholrate auf die mechanischen Effekte: Größe der primären Kavitationswolke (A) und Fragmentationskoeffizient f (B).	43
Abbildung 4.7: B-Mode-Ultraschallbilder der sekundären Kavitation bei $t = 0$ s, $t = 1$ s und $t = 5$ s.	44
Abbildung 4.8: Ergebnisse der Schallfeldmessung: Druckkurve (A), Maximaldrücke (B) und Pulsintensitätsintegral (C, D) des Stoßwellen Gerätes (blau) und des Burst Wave Gerätes (schwarz).	47
Abbildung 4.9: Ergebnisse der Steinfragmentierung bei unterschiedlichen Intensitätsstufen.	48
Abbildung 4.10: Ergebnisse der Kavitationsmessung bei unterschiedlichen Intensitätsstufen.	49
Abbildung 4.11: Prüfstand für die Schallfeldmessungen in Wasser.	53
Abbildung 4.12: Orientierung der Schädelkalotten im Prüfstand (A) und Definition der Eindringtiefe für die Messungen hinter den Schädelkalotten (B).	54

Abbildung 4.13: Versuchsaufbau (A) und Definition der Eindringtiefe und Position des Messpunktes (B) für die Messungen hinter dem ganzen Gehirn.	55
Abbildung 4.14: Versuchsaufbau (A) und Definition der Eindringtiefe und Position des Messpunktes (B) für die Messungen hinter dem dorsalen Teil des Gehirns.	55
Abbildung 4.15: Fokusdruckkurven gemessen in Wasser bei Intensität I10, I15 und I20.	57
Abbildung 4.16: Maximal- und Minimaldruckverteilungen in Wasser bei verschiedenen Intensitätsstufen (I10, I15, I20) in radialer (A) and axialer Richtung (B).	57
Abbildung 4.17: Druckkurven gemessen im Fokuspunkt bei Intensitätsstufe I20: hinter verschiedenen Schädelkalotten bei 80 mm Eindringtiefe (ED) (A) und hinter Schädelkalotte s5 bei verschiedenen Eindringtiefen (B).	58
Abbildung 4.18: Maximal- und Minimaldruckverteilung hinter den Schädelkalotten bei 80 mm Eindringtiefe und Intensität I20: in radialer (A) and axialer Richtung (B).	59
Abbildung 4.19: Druckkurven gemessen mit einem Versatz hinter den Schädelkalotten kombiniert mit dem gesamten Gehirn: bei Intensitätsstufe I20 (A) und I10 (B).	60
Abbildung 4.20: Druckkurven gemessen im Fokuspunkt hinter den Schädelkalotten kombiniert mit dem dorsalen Teil des Gehirns: bei Intensitätsstufe I20 (A) und I10 (B).	61
Abbildung 4.21: Maximal- und Minimaldruckverteilungen hinter den Schädelkalotten kombiniert mit dem dorsalen Teil des Gehirns bei Intensität I20: in radialer (A) and axialer Richtung (B).	62
Abbildung 4.22: Oberflächensignal normiert auf 1000 V Ladespannung.	68
Abbildung 4.23: Vergleich Simulation und Messung: Druckkurve im geometrischen Fokus (A) und Maximaldruckverteilung in radiale Richtung (B).	69

Abbildung 4.24: Simulierte Maximaldruckverteilung in den Schnittebenen in axialer (A) und radialer Richtung (B) durch den geometrischen Fokus.	69
Abbildung 5.1: Prinzip der IAFP-Methode: Iterative Berechnung der Phasenverschiebung am gekrümmten Wandler zur Erzeugung des gewünschten Zielschalfelds.	75
Abbildung 5.2: Komplexes Zielbild zur Verifizierung der IAFP-Methode für gekrümmte Wandler.	76
Abbildung 5.3: Zielbild für die axiale Fokusverschiebung.	77
Abbildung 5.4: Zielbild für die Fokusvergrößerung: Kreis (A) und Ring (B).	77
Abbildung 5.5: Zielbild für einen Linienfokus in radialer Richtung: Kontinuierlich (A) und diskontinuierlich (B).	78
Abbildung 5.6: Fotos der 3D-gedruckten Linsen für die axiale Fokusverschiebung (A), die Fokusvergrößerung (B) und für einen Linienfokus in radialer Richtung (C).	79
Abbildung 5.7: Vergleich unterschiedlicher Größen der Linsen: Linsendurchmesser entspricht der Wandlerapertur (A) und Linsendurchmesser entspricht dem 1,3-Fachen der Wandlerapertur (B).	83
Abbildung 5.8: Vergleich des Zielbildes (A) mit der erzeugten Maximaldruckverteilung in der Zielebene (B).	83
Abbildung 5.9: Axiale Fokusverschiebung: Zielbild bei $z = 10 \text{ mm}$ (A), simulierte Maximaldruck-verteilung ohne Linse (B) und mit Linse (C).	84
Abbildung 5.10: Fokusvergrößerung: Zielbilder (A, B) und simulierte Maximaldruckverteilung ohne Linse (C) und mit Linse in der geometrischen Fokusebene (D, E) und in der akustischen Fokusebene (F, G).	85
Abbildung 5.11: Linienfokus: Zielbilder (A, B) und simulierte Maximaldruckverteilung ohne Linse (C) und mit Linse in der geometrischen Fokusebene (D, E) und in der akustischen Fokusebene (F, G).	86

Abbildung 5.12: Simulierte Maximaldruckverteilung mit Fokuszonen in der akustischen Fokusebene: ohne Linse (A) und hinter den unterschiedlichen Linsen (B-D).	88
Abbildung 5.13: Simulierte und gemessene Druckkurven im akustischen Fokus ohne Linse (A) und hinter den unterschiedlichen Linsen (B-D).	89
Abbildung 5.14: Maximaldruckverteilungen auf der Bündelachse ohne und mit Linse zur Fokusverschiebung bei Intensität I1 (A) und Intensität I20 (B).	90
Abbildung 5.15: Maximaldruckverteilungen in der Fokusebene ohne und mit Linse zur Fokusvergrößerung.	91
Abbildung 5.16: Simulierte (A) und gemessene (B) Maximaldruckverteilung in der Fokusebene mit Fokusvergrößerungslinse.	91
Abbildung 5.17: Maximaldruckverteilungen in der Fokusebene ohne und mit Linienlinse.	92
Abbildung 5.18: Simulierten (A) und gemessene (B) Maximaldruckverteilung in der Fokusebene mit Linienlinse, gespiegelt bei $x=0$.	92
Abbildung 5.19: Simulierte Maximaldruckverteilung in der Ebene mit der größten 4MPa-Zone hinter verschiedenen Linsen: berechnet in z-Richtung (A), in Normalenrichtung (B) und in Normalenrichtung mit vergrößertem Durchmesser (C).	93
Abbildung 5.20: Beispiel der Impedanz in der Nähe einer Resonanzfrequenz.	99
Abbildung 5.21: BVD-Modelle: Ursprüngliches Modell mit einer Resonanzfrequenz (A), mit mehreren Resonanzfrequenzen (B) und mit Oberflächenlast (C).	100
Abbildung 5.22: Frequenzgang des Wandlers gemessen ohne und mit Wasserlast mit eingezeichneten Resonanzen (1-5).	101
Abbildung 5.23: ESB der Ansteuerung.	102
Abbildung 5.24: MATLAB Simulink Gesamtmodell aus Wandler und Ansteuerung.	103
Abbildung 5.25: BVD ESB des Wandlers in MATLAB Simulink.	104

Abbildung 5.26: Vergleich des gemessenen und simulierten Frequenzgangs des Wandlers: ohne (A) und mit Wasserlast (B).	105
Abbildung 5.27: Simulierte und gemessene Spannung über R_{par} bei 2600 V (A) und 6400 V (B) Ladespannung.	105
Abbildung 5.28: Simulierte und gemessene Wandlerspannung U_W bei 2600 V (A) und 6400 V (B) Ladespannung mit und ohne Wasserlast.	106
Abbildung 5.29: Verteilung des Energieumsatzes im Gesamtsystem (A) und Energieumsatz am Wandler (B).	107
Abbildung 5.30: Druck im geometrischen Fokus bei unterschiedlichen Ladespannungen.	107
Abbildung 5.31: Charakteristischen Frequenzen(f) in der Impedanzmessung mit und ohne Wasserlast.	108
Abbildung 5.32: Oberflächensignal (A) und charakteristischen Frequenzen in der FFT des Oberflächensignals (B).	108
Abbildung 5.33: Vereinfachtes seriell und parallel ESB eines Piezoelektrischen Wandlers bei einer einzelnen Frequenz.	111
Abbildung 5.34: Schaltkreis des Gesamtsystems mit Diode und Parallelwiderstand R_{par}, A_n (blau) ohne Anpassungsschaltung (A) und mit einer Anpassungsschaltung (B) in Form einer Induktivität $L1$ (rot).	113
Abbildung 5.35: Schaltkreis des Gesamtsystems mit Diode (blau) und einer Anpassungsschaltung aus einer Induktivität $L2$ und einer Kapazität $C2$ (rot) auf der Seite des Wandlers ohne (A) und mit (B) der zusätzlichen Induktivität LAn (grün) im Anregekreis.	114
Abbildung 5.36: Simulierter Einfluss der Diode ohne Anpassung: Spannung am Kondensator CA_n (A) und am Wandler (B) bei 2600V Ladespannung.	115
Abbildung 5.37: Berechnete Frequenzantwort (A) und simulierte Wandlerspannung (B) ohne Anpassung (Standard) und mit einfacher Anpassung am Beispiel von 381 kHz ($Q=0,56$).	116

Abbildung 5.38: Berechnete Frequenzantwort (A) und simulierte Wandlerspannung (B) ohne Anpassung (Standard) und mit Anpassung bei unterschiedlichen Werten für die Güte am Beispiel von 381 kHz.	117
Abbildung 5.39: Einfluss der Anpassung für 196 kHz mit und ohne Induktivität L_{An} , simuliert mit 2600V Ladespannung: Spannung über dem Kondensator C_{An} (A), Strom am Kondensator C_{An} (B), Wandlerspannung (C) und Wandlerstrom (D).	118
Abbildung 5.40: Ansteuerungseinheit mit Anpassungsschaltung.	121
Abbildung 5.41: Simulierte Spannung (A) und Strom (B) am Kondensator C_{An} bei 2600V Ladespannung und Anpassung an die charakteristischen Frequenzen.	121
Abbildung 5.42: Energieverteilung im Gesamtsystem nach 200 µs Simulationsdauer (A) und kumulierter Energieumsatz am Wandler (B) bei 2600V Ladespannung und Anpassung an die charakteristischen Frequenzen.	122
Abbildung 5.43: Simulierte Spannung und Strom am Wandler bei einer Ladespannung von 2600V mit der Anpassungsschaltung bei unterschiedlichen Frequenzen.	123
Abbildung 5.44: Vergleich der gemessenen und simulierten Spannung (A) und des Stroms (B) am Wandler bei 2600 V Ladespannung mit Anpassung bei 196 kHz.	124
Abbildung 5.45: Amplitude der am Wandler gemessenen Spannung und des -stroms bei 2600 V Ladespannung mit angepasster Ansteuerung.	125
Abbildung 5.46: FFT mit Anpassungsschaltung mit L_{An} der Wandlerspannung (A) und des Fokusdrucks (B).	125
Abbildung 5.47: Vergleich der gemessenen Druckkurven im geometrischen Fokus bei 2600 V ohne Anpassung und mit Anpassung bei 196 kHz (A) und 381 kHz (B).	126

Abbildung 5.48: Gemittelte Druckkurven im geometrischen Fokus bei 2600 V Ladespannung mit Anpassung bei den charakteristischen Frequenzen.	127
Abbildung 5.49: Druckpulsparameter im geometrischen Fokus in Abhängigkeit von der eingestellten Frequenz der Anpassung und der Ladespannung: positive und negative Spitzendrücke (A) und PII (B).	128
Abbildung 5.50: Spitzendrücke in Abhängigkeit von der am Wandler gemessenen Spannungsamplitude.	129
Abbildung 5.51: Vergleich der gemessenen Druckkurven im geometrischen Fokus bei unterschiedlichen Intensitätsstufen mit Anpassung bei 196 kHz (A) 381 kHz (B).	129
Abbildung 6.1: Vergleich des aus der Druckmessung berechneten Oberflächensignals mit dem künstlich erstellten Oberflächensignal bei 111 kHz.	137
Abbildung 6.2: Simulierte Maximaldruckverteilung in Ausbreitungsrichtung normiert auf die Amplitude des Oberflächensignals mit dem geometrischen Fokus bei 0 mm.	138
Abbildung 6.3: Vergleich von einer Stoßwelle und zwei Burst Waves erzeugt mit dem F07G3 Wandler bei der höchsten Intensitätsstufe.	139
Abbildung 6.4: Versuchsaufbau für die Kavitationsmessung (A) und Beispiel eines für die Auswertung genutzten Referenzbildes mit Grenzfläche ohne Kavitation (B).	141
Abbildung 6.5: Maximale Ausdehnung der detektierten Kavitation bei verschiedenen Einstellungen (A) und Beispiel einer Ultraschallaufnahme mit Kavitation (B) und der daraus mit der automatischen Auswertung ermittelten Fläche (C).	142
Abbildung 6.6: Oberflächensignale: Stoßwelle berechnet bei 6400 V Ladespannung (A) und 121 kHz Burst Wave (B).	144
Abbildung 6.7: Simulierte Maximaldruckverteilung hinter der optimierten Linse zur Fokusvergrößerung: Vergleich zwischen Stoßwellen (A) und 121 kHz Burst Waves (B). Die xy-Schnittebene ist die akustische Fokusebene.	145

Abbildung 7.1: Vergleich verschiedener in vitro Prüfstände: Reinstwasser (A), Steinhalterung aus Latex (B) Nierenphantom (C) Schweineniere (D) und Schweineschulter (E).	XLVIII
Abbildung 7.2: Einfluss unterschiedlicher Prüfstände auf den Fokusdruck (A) und auf die Steinfragmentierung (B).	XLIX
Abbildung 7.3: Sekundäre Kavitation gemessen in und um die Steinhalterung (A) und in und um das Gewebephantom (B).	L
Abbildung 7.4: Spannung und Strom gemessen am Wandler bei einer Ladespannung von 2600V mit Wasserlast und einer Anpassungsschaltung aus L3 , C3 und LLade bei unterschiedlichen Frequenzen.	LIII
Abbildung 7.5: Einzelmessungen und Mittelung der Druckkurven gemessen im geometrischen Fokus mit Anpassungsschaltung bei unterschiedlichen Intensitätsstufen mit Anpassung bei 196 kHz 347 kHz.	LIV

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Übersicht über in der Literatur angegebene Parameter der unterschiedlichen Wellenformen. (Ausführliche Tabelle mit Referenzen in Anhang I.)	26
Tabelle 4.1:	Druckpulsparameter mit und ohne Gewebe bei unterschiedlichen Eindringtiefen (ED): Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD).	56
Tabelle 5.1:	Klassifikation der Designmethoden der akustischen Linsen.	72
Tabelle 5.2:	Akustische Materialparameter unterschiedlicher Linsenmaterialien gemessen mit dem Durchschallungsverfahren.	78
Tabelle 5.3:	Messpositionen sortiert nach Form der Linse.	82
Tabelle 5.4:	Größe der simulierten Fokuszonen in der jeweiligen akustischen Fokusebene.	87
Tabelle 5.5:	Berechnete Energie bei Intensität I_1 in der geometrischen Fokusebene des Wandlers und in der jeweiligen akustischen Fokusebene.	89
Tabelle 5.6:	Werte der Komponenten des BVD-Modells. Die Widerstände (R) sind angegeben in Ohm, die Induktivitäten (L) in μH und die Kapazitäten (C) in nF.	104
Tabelle 5.7:	Werte der Komponenten der einfachen Anpassungsschaltung abhängig von der Frequenz.	115
Tabelle 5.8:	Werte der Komponenten der Anpassungsschaltung mit konstanter Güte abhängig von der Frequenz.	116
Tabelle 5.9:	Werte der Komponenten der Anpassungsschaltung des Kondensators C_{An} abhängig von der Frequenz.	118
Tabelle 5.10:	Werte der Komponenten der Anpassungsschaltung für die Laborversuche abhängig von der Frequenz.	120
Tabelle 6.1:	Vergleich der Druckpulsparameter mit Werten aus der Literatur. Mit dem F07G3-Wandler bereits erreichbare Literaturwerte sind grün und fett gedruckt.	140

Tabelle 7.1: Burst Wave Parameter aus der Literatur – Teil 1	XLIV
Tabelle 7.2: Burst Wave Parameter aus der Literatur – Teil 1 – Fortsetzung	XLV
Tabelle 7.3: Burst Wave Parameter aus der Literatur – Teil 1 – Fortsetzung	XLVI
Tabelle 7.4: Burst Wave Parameter aus der Literatur – Teil 1 – Fortsetzung	XLVII

Anhang

I. Zusammenfassung der Burst Wave Parameter aus der Literatur

Tabelle 7.1: Burst Wave Parameter aus der Literatur – Teil 1

Wellenform	Arbeitsfrequenz / MHz		Pulsdauer / μ s		Pulsdauer / # Schwingungen		Pulswiederholrate / Hz		p_{max}		p_{min}		Quelle
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	
Stoßwelle	Breitband		2,5	23					10	150	-30	-30	[Loske 2017]
	Breitband		5,0	5,0			0,5	3,0	30	100	-10	-10	[Raskolnikov et al. 2022]
	15 kHz- 20 MHz (meist 100 kHz-1 MHz)		2,5	23,0			0,5	2,0	10	150	-25	-25	[Lukes et al. 2016]
Tandem-Stoßwelle	Breitband (meiste Energie: 0.1-1 MHz)		2,5	23,0			0,33	2,5	PZ: 26 EH: 100 EM: 40	PZ: 40 EH: 100 EM: 40	PZ: -19 EH: -80 EM: -12	PZ: -2,5 EH: -80 EM: -12	[Lukes et al. 2016]
	-		2,7	2,7					80	80	-80	-80	[Lukes et al. 2014]
	-						-	-	-	-	-	-	[Arora et al. 2004]
	-						1, 1/60	1, 1/60	-	-	-	-	[Arora et al. 2005]
	-						1/3	1/3	31	38	-18	-14	[Fernández et al. 2009]
	Breitband (20-600kHz)						1	1	38	38	-18	-18	[Loske et al. 2002]
	-						1	1	31	38	-18	-14	[Loske et al. 2005]
	-						0,75	0,75	31	38	-18	-14	[Sunka et al. 2006]
	-								100		-25	-20	[Sunka et al. 2006]
Doppelpuls-Stoßwelle							0	1	69,5	69,5	-12,5	-12,5	[Huber et al. 1999]
							0		40	40	-12	-12	[Huber & Debus 2001]
							-		40	40	-	-	[Sokolov et al. 2001]
			Pos. half cycle: 1.6 μ s	Pos. half cycle: 1.6 μ s			1	1	26,2	26,2	-	-	[Xi & Zhong 2000]
			Pos. half cycle: 2.9 μ s	Pos. half cycle: 2.9 μ s					8,2	8,2			
			Pos. half cycle: 1st: 1 μ s; 2nd: 2 μ s;	Pos. half cycle: 1st: 1 μ s; 2nd: 2 μ s;			1	1	10	45	-10	-10	[Zhong et al. 1997]

Tabelle 7.2: Burst Wave Parameter aus der Literatur – Teil 1 – Fortsetzung

Wellenform	Arbeits- frequenz / MHz		Pulsdauer / µs		Pulsdauer / # Schwing- ungen		Pulswieder- holrate / Hz		p _{max}		p _{min}		Quelle
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	
HIFU	0,20	10	-	0,20					60,0	60,0	-15,0	-15,0	[Khokhlova & Hwang 2011]
	0,50	8,00	2e6	10e6					Acoust. power: 10-<300W; Intensity: 1.3e3-20e3 W/cm²;				[ter Haar & Coussios 2007]
	0,8	10											
	1,00	5,00							5,0	30,0	-10,0	-5,0	[Xu et al. 2021]
pHIFU	1,0	1,0	90e3	90e3			0,5	0,5	Acoustic power: 20.5W				[Dittmar et al. 2005]
	1,10	1,10	1e3	1e3			1,0	1,0	1,9	77,0	-12,4	-1,6	[Li et al. 2014a]
	1,27	1,27	1 ms; 14 x 200 µs (50%)				1,0	1,0	-	-	-11,0	-0,9	[Li et al. 2014b]
	1,5	1,5	10e3	10e3			1,0	1,0	32,0	32,0	-17,0	-17,0	[Mouratidis et al. 2021]
Cavitation Cloud Histotripsy	0,75	1	3	20	3	20	10	1000	80	80	-25	-15	[Maxwell et al. 2012]
	1	1	25	25	25	25	40	40	-	-	-18	-18	[Hall et al. 2005]
	0,5	1	mehrere µs	20	3	10	(1-20 ms, Duty Cycle <1%)		50	-	-25	-12	[Khokhlova et al. 2015] - <i>Shock scattering</i>
	-	-	<mehrere 100ns (half-cycle)				(1-20 ms, Duty Cycle <1%)		-	-	-28	-28	[Khokhlova et al. 2015] - <i>Intrinsic threshold</i>
	1	1			3	20			80	-	-20	-15	[Bader et al. 2019] - <i>Shock scattering</i>
	1	1	0,33	10,0					-	-	-	-	[Bader et al. 2019] - <i>Intrinsic threshold</i>
	0,5	3			3	10	1	-	50	-	-25	-15	[Xu et al. 2021] - <i>Shock scattering</i>
	0,25	3,0	0,5	4,0	1	2	1000		-	-	-26	-26	[Xu et al. 2021] - <i>Intrinsic threshold</i>
	1	1	5,0	5,0	5	5	10	1000	80	-	-27.9	-10	[Vlaisavljevich et al. 2014]
	-	-	3,0	20,0			100	1000	-	-	-	-	[Dubinsky et al. 2020]
Boiling Histotripsy	1	3	2e3	10e3	3000	10000	0,5	1	40	-	-15	-10	[Maxwell et al. 2012]
	2	2	10e3	10e3			1	1	70	70	-	-	[Khokhlova et al. 2015]
	1	1	1e3	20e3									[Bader et al. 2019]
	1	3	1e3	20e3	100	200	1	2	70	-	-20	-10	[Xu et al. 2021]
	2	2	10e3	10e3			1	1	85	85	-14	-14	[Pahk et al. 2019]
	2	2	5e3	10e3			1	1	-	73	-12	-12	[Wang et al. 2013]
	-	-	1e3	10e3			1	10	-	-	-	-	[Dubinsky et al. 2020]

Tabelle 7.3: Burst Wave Parameter aus der Literatur – Teil 1 – Fortsetzung

Wellenform	Arbeits- frequenz / MHz		Pulsdauer / µs		Pulsdauer / # Schwing- ungen		Pulswieder- holrate / Hz		p _{max}		p _{min}		Quelle
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	
Kavitations- kontrolle (HF+NF)	1,000	5,000											[Ikeda et al. 2006]
	0,100	1,000											
	1,670	1,670	60	60	-	-	10	10	-	-	-13	-2	[Yoshizawa et al. 2009; Ikeda et al. 2016]
	0,552	0,552	-	-					5	5	-5	-5	
	2,750	2,750	100	100	6	6	-	-	-	-	-	-	
	0,545	0,545							16	16	-7	-7	
	3,820	3,820	46	46	6	6	25	25	10	10	-6	-6	
	0,545	0,545							16	16	-7	-7	
Kavitations- kontrolle sonstige	0,788	0,788			3	3	20e3	20e3	I: 9000W/cm ² S: 1000 – 4000W/ cm ²				[Xu et al. 2006]
	0,788	0,788											[Lin et al. 2014]
	3,0	3,0				<2	1	1			-33	0	
	0,5	0,5									-29,4	0	[Pahk 2021]
	2	5	4e3	5e3			-	-	69,2	89,1	-14,6	-12,5	
	2	5	5e3	6e3					5,0	32,1	-9,6	-3,7	
Histotripsie (vor Blasenentf.)	2,0	2,0	2	2			1000	1000	-	-	-40	-40	[Duryea et al. 2014a]
	2,0	2,0	2	2			1000	1000	-	-	-40	-40	[Duryea et al. 2015b]
	0,5	0,5	5	5			1	500	-	-	-45	-45	[Duryea et al. 2015a]
Blasen- entfernung	0,5	0,5	1000	1000					0,2	0,6	-0,6	-0,2	[Duryea et al. 2014a]
	0,5	2,0	500	500					0	2,6	-2,4	0	[Duryea et al. 2015b]
	1	1	1500	1500			1	500	1	1	-1	-1	[Duryea et al. 2015a]
Stoßwelle (vor Blasenentf.)	-	-	-	-			1	1	34	34	-8	-8	[Duryea et al. 2013]
	-	-	-	-			0,5	2	34	34	-8	-8	[Duryea et al. 2014b]
	-	-	-	-			2	2	34	34	-8	-8	[Alavi Tamaddoni et al. 2016]
	-	-	40	40			0,5	2	20,5	20,5	-5,2	-5,2	[Alavi Tamaddoni et al. 2019]
	-	-	-	-			0,1	4	11	126	-	-	[Wang & Zhou 2015]
Blasen- entfernung	0,5	0,5	4	4	2	2	100	100			-33	-33	[Duryea et al. 2013]
	0,37	0,37	100e3	100e3			0,5	2	0,5	0,5	-0,5	-0,5	[Duryea et al. 2014b]
	0,5	0,5	4	4	16ms pro Sequenz		100e3	100e3	1	1	-1	-1	[Alavi Tamaddoni et al. 2016]
	0,5	0,5	4	4	8ms pro Sequenz		100e3	100e3	0,5	1,0	-1,0	-0,5	[Alavi Tamaddoni et al. 2019]
	-	-	100e3	500e3			0,1	4	1-2W/cm ²				[Wang & Zhou 2015]

Tabelle 7.4: Burst Wave Parameter aus der Literatur – Teil 1 – Fortsetzung

Wellenform	Arbeits- frequenz / MHz		Pulsdauer / µs		Pulsdauer / # Schwing- ungen		Pulswieder- holrate / Hz		p _{max}		p _{min}		Quelle
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	
Burst Wave Lithotripsie	0,17	0,80			10	100	10				-8	-5	[Raskolnikov et al. 2022]
	0,3	0,5											
	0,39	0,83			20	20	10	10	-		-6	-6	[Bailey et al. 2022]
	-		100	100			17	17			-7	-7	[Hall et al. 2022]
	0,39	0,39	51	51			10				-7	-7	[Harper et al. 2021]
							17		-		-6	-6	
	0,39	0,39	51	127	20	50	10	10	-		-6,2	-6,2	[Harper et al. 2022]
	0,34	0,34			10	10	200	200	-		-8	-8	[Maeda et al. 2015]
	0,34	0,34			10	10	100	100	7	7	-5,5	-5,5	[Maeda et al. 2018]
	0,17	0,8			10	10	200	200			-6,5	-2,8	[Maxwell et al. 2015]
	0,35	0,35			20	20	10	10			-7,0	-6,5	[Maxwell et al. 2019]
	0,17	0,8	60	60			10	10			-6,5	-6,5	[Maxwell et al. 2020]
	0,17	0,17			10	10	200	200					
	0,35	0,35			20	20	10	40			-8,7	-8,7	[Maxwell et al. 2021]
	0,17	0,17			10	10	200	200			-8,1	-5,8	[May et al. 2017]
	0,34	0,34			20	20	40	40					
	0,39	0,39			20	20	7	13			-7	-6	[Ramesh et al. 2020]
	0,34	0,34	60	60	20	20	40	40			-8	-8	[Zwaschka et al. 2018]
Ultrasonic Propulsion	0,35	2,00	25e3	25e3			20	20	Up to 200 W/cm²				[Raskolnikov et al. 2022]
	-		100	100			333	333	12	12	-	-	[Connors et al. 2014]
	2,3	2,3	450	450			1626	1626			-5,9	-5,9	[Cunitz et al. 2017]
	1,5	1,5	661	661			-	-	1,2	1,2	-1,2	-1,2	[Ghanem et al. 2019]
	-		25e3	25e3			20	20	-		-2,4	-2,4	[Hall et al. 2022]
	2	2					-	-	instantaneous acoustic power: 5-40 W				[Shah et al. 2010]
	2	2	50e3	50e3			10	10	Averaged intensity: 325W/cm²				[Shah et al. 2012]
	2	2	100	100			250	250	Averaged intensity: 325W/cm²				[Sorensen et al. 2013]
	2,5	2,5	45e3	45e3			0,0167	1	0,15	0,15	-0,15	-0,15	[Zwaschka et al. 2018]

II. Bewertung der Übertragbarkeit verschiedener Prüfstände in die klinische Anwendung

Die Evaluation von Wandlern mittels in vitro Messungen in Wassertanks führt zu einer guten Vergleichbarkeit. In der klinischen Situation gibt es jedoch verschiedene Einflussfaktoren, die von diesem Aufbau abweichen. In der Lithotripsie ist einer dieser Faktoren das Gewebe, das den Stein umgibt. Daher soll der Einfluss äußerer Bedingungen auf das Schallfeld, die Steinfragmentierung und die Kavitation untersucht werden. In der Literatur wurden verschiedene Versuchsaufbauten mit Gewebe oder Gewebephantomen beschrieben, um die Steinfragmentierung oder die Gewebeschädigung zu evaluieren (Kapitel 2.4). Zusätzlich wurden Schallfeldmessungen in einem Tierversuch mit einem PVDF-Hydrophon durchgeführt. Das Ziel der folgenden Untersuchungen ist es, den Einfluss verschiedener in vitro Anordnungen auf den Fokusdruck, die Steinertrümmerung und die Kavitation zu untersuchen, um die Übertragbarkeit in die klinische Anwendung zu bewerten.

Material und Methoden

Die Schallfeldmessungen wurden in dem in Kapitel 4.1.2 beschriebenen Prüfstand bei einer Wassertemperatur von 21 °C durchgeführt. Der Einfluss von fünf verschiedenen in vitro Anordnungen auf den Druck in der in Wasser bestimmten akustischen Fokusposition wurde untersucht. Neben den Referenzmessungen in Reinstwasser wurden Druckkurven hinter einer Steinalterung aus Latex, einem Nierenphantom, einer Schweineniere und einer Schweineschulter durchgeführt (Abbildung 7.1).

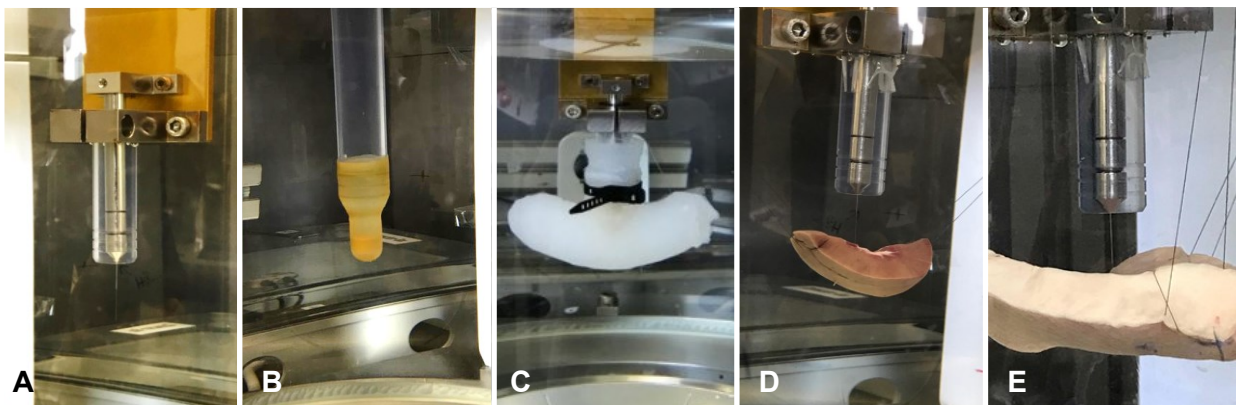


Abbildung 7.1: Vergleich verschiedener in vitro Prüfstände: Reinstwasser (A), Steinalterung aus Latex (B) Nierenphantom (C) Schweineniere (D) und Schweineschulter (E).

Das Nierenphantom wurde aus Gel-Wachs mit 8 % Paraffin hergestellt, da dieses Material ähnliche akustische Eigenschaften wie Nierengewebe aufweist. Alle Experimente wurden mit

dem piezoelektrischen Lithotripter mit 6300 V Ladespannung durchgeführt. Bei jeder Einstellung wurden zehn Drucksignale aufgenommen und im Anschluss gemittelt, um den Einfluss des Messrauschens zu verringern.

Steinfragmentierungsversuche wurden wie in Kapitel 4.1.4 beschrieben in der Latexhalterung und dem Nierenphantom durchgeführt und ausgewertet, um den Einfluss des Phantoms auf die Fragmentierung zu beurteilen. In beiden Aufbauten wurden $n = 3$ Steine jeweils 500 Stoßwellen bei einer Pulswiederholrate von 1 Hz ausgesetzt und im Anschluss der Fragmentierungskoeffizient bestimmt. Messungen der sekundären Kavitation wurden mit dem in Kapitel 4.1.3 vorgestellten Prüfstand mit B-Mode-Ultraschall durchgeführt. Für Wasser, die Steinhalterung und das Nierenphantom wurde evaluiert, ob und wo Kavitation auftritt. Dazu wurden zehn Stoßwellen mit einer Pulswiederholrate von 1 Hz ausgelöst und Videos von 3 s Dauer aufgenommen, die unmittelbar vor dem Auslösen der letzten Stoßwelle begannen.

Ergebnisse

Die Messungen der Druckkurven zeigten, dass in dem Latexhalter im Vergleich zu den Referenzmessungen in Wasser die Unterdruckphase verkürzt und der positive Spitzendruck leicht gedämpft wurde (Abbildung 7.2, A). Durch das Phantom und das Gewebe wird der positive Spitzendruck zwischen 35 % (Schweineschulter) und 53 % (Schweineniere) verringert und die Unterdruckphase wird deutlich reduziert. In dem Gewebephantom wurde keine Unterdruckphase gemessen. Zusätzlich wurde die Druckkurve zeitlich verschoben. Die Steinertrümmerung war im Nierenphantom weniger effizient als in der Steinhalterung (Abbildung 7.2, B).

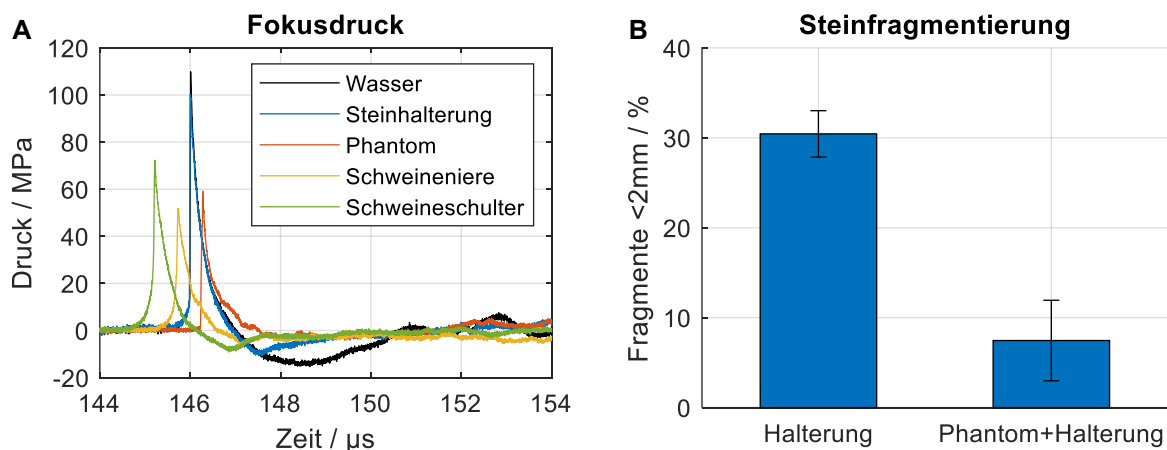


Abbildung 7.2: Einfluss unterschiedlicher Prüfstände auf den Fokusdruck (A) und auf die Steinfragmentierung (B).

In Wasser wurde keine Kavitation gemessen. Bei der Untersuchung der Latexhalterung wurde die größte Menge an Kavitationsblasen in der Fokuszone detektiert, während das Phantom den Ort der Kavitation aus der Fokuszone heraus an die erste Grenzfläche zwischen Wasser und Phantom verschob (Abbildung 7.3).

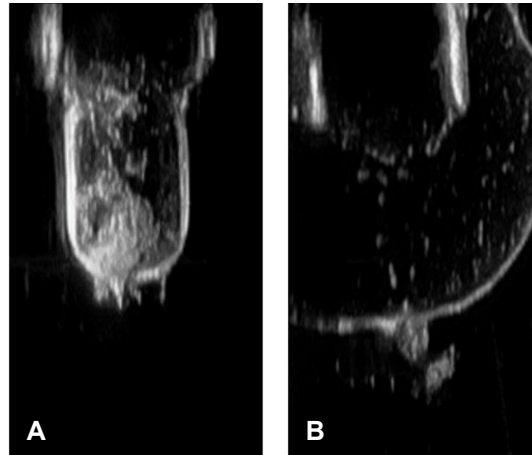


Abbildung 7.3: Sekundäre Kavitation gemessen in und um die Steinhalterung (A) und in und um das Gewebephantom (B).

Diskussion und Fazit

Durch die Ergänzungen in dem Prüfstand wurden sowohl die Überdruck- als auch die Unterdruckphase der Fokuskurven verändert. Insbesondere bei dem Gewebe und dem Gewebephantom wurden die positiven Spitzendrücke reduziert, was durch die frequenzabhängige Dämpfung zu erklären ist. Eine zusätzliche Abschwächung kann durch Lufteinschlüsse in dem Gewebephantom oder dem Gewebe verursacht werden. Daher sollte bei der Herstellung des Phantoms darauf geachtet werden, dass keine Lufteinschlüsse vorhanden sind, und das verwendete Gewebe vor den Messungen immer entgast wird. Ein weiterer Grund für die veränderte Form der Druckkurven ist eine mögliche Defokussierung oder Fokusverschiebung durch die Prüfstandserweiterungen. Die zeitliche Verschiebung zwischen den untersuchten Einstellungen liegt in unterschiedlichen Schallgeschwindigkeiten begründet. Durch die Kavitation wird die Unterdruckphase verkürzt. Dies stimmt mit Ergebnissen von Liebler et al. und Pishchalnikov et al. überein [Liebler et al. 2004; Pishchalnikov et al. 2005]. Zusätzlich kann die Kavitationswolke die folgenden Druckpulse abschwächen [Maeda et al. 2018]. Durch die hinzugefügten Grenzflächen und die Verunreinigung des Wassers durch das Gewebe oder das Gewebephantom wird zusätzlich die Kavitationsneigung im Vergleich zu Reinstwasser erhöht.

Die veränderte Druckpulsform führt auch zu einer weniger effizienten Steinfragmentierung in dem Gewebephantom als in der Steinhaltung aus Latex. Während die Kavitation ohne Phantom hauptsächlich in der Steinhaltung stattfindet und dort auch zu der Fragmentierung des Steins beitragen kann, wurde sie durch das Gewebephantom weiter in Richtung des Wandlers, vor den Fokusbereich, verlagert. Das zeigt, dass der Prüfstand zwar die Dämpfung von Gewebe teilweise berücksichtigt, die Ergebnisse jedoch noch immer nicht direkt auf die Situation in vivo übertragbar sind, da die Niere dort von weiterem Gewebe umgeben ist. Somit ist die Kavitationsneigung im Körper auch geringer als in dem vorgestellten Prüfstand mit dem Gewebephantom. Für die Beurteilung der tatsächlichen Wirkmechanismen und des Einflusses von Gewebe auf das Schallfeld sollte daher der Messaufbau möglichst nah an der Anwendung sein. Dabei sollten die Einflüsse des Prüfstands auf die Ergebnisse minimiert werden [Dietz-Laursonn et al. 2016]. Schallfeldmessungen in Wasserbädern können zu einer ersten Einschätzung der Druckpuls- und Schallfeldform dienen und bieten eine hohe Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit. Sie sollten aber bei der Übertragung auf die klinische Situation mit Vorsicht behandelt und durch Messungen ergänzt werden, die der Anwendung in vivo näher sind.

III. Druckpulsparameter bei der transkraniellen ESWT

Gewe- be	ED / mm	p _{max} / MPa			p _{min} / MPa			PII / mJ / mm ²		
		I10	I15	I20	I10	I15	I20	I10	I15	I20
Wasser										
-	-	18.97	32.81	41.28	-7.84	-8.96	-10.32	0.170	0.295	0.451
Schädel										
s1	20	3.43	4.57	4.95	-2.78	-2.81	-3.16	0.011	0.017	0.021
	40	3.89	4.34	5.39	-3.01	-3.86	-4.30	0.016	0.021	0.028
	60	3.36	4.34	5.26	-3.50	-4.01	-4.85	0.024	0.036	0.053
	80	3.71	4.36	4.96	-3.88	-4.46	-5.16	0.026	0.041	0.056
s2	20	3.59	4.61	5.79	-3.60	-4.27	-4.86	0.017	0.026	0.035
	40	3.78	4.52	5.68	-4.19	-4.57	-5.30	0.032	0.041	0.051
	60	3.25	4.45	5.64	-4.43	-5.14	-5.97	0.037	0.055	0.077
	80	4.07	4.88	5.88	-4.46	-5.18	-6.04	0.038	0.058	0.083
s3	20	5.49	7.32	8.50	-4.99	-5.76	-6.80	0.046	0.068	0.092
	40	5.59	7.20	9.02	-5.14	-6.11	-7.34	0.057	0.087	0.121
	60	5.60	7.19	10.74	-5.21	-6.01	-7.07	0.056	0.090	0.138
	80	5.19	7.19	10.19	-5.05	-5.96	-6.82	0.056	0.090	0.136
s4	20	3.71	4.88	5.63	-3.80	-4.09	-4.55	0.024	0.032	0.038
	40	3.79	4.33	5.25	-4.50	-5.31	-6.19	0.038	0.053	0.072
	60	4.39	5.65	6.55	-4.68	-5.55	-6.57	0.042	0.070	0.113
	80	4.33	5.52	6.69	-4.53	-5.33	-6.19	0.042	0.065	0.105
s5	20	4.94	6.81	8.05	-3.58	-3.86	-4.58	0.016	0.024	0.033
	40	5.07	6.92	8.44	-4.08	-5.22	-5.35	0.029	0.039	0.050
	60	5.45	7.02	8.87	-3.95	-5.22	-5.77	0.039	0.060	0.080
	80	5.30	6.94	8.69	-4.05	-5.02	-5.72	0.041	0.080	0.091
Mittelwert (M)		4.40	5.65	7.01	-4.17	-4.89	-5.63	0.034	0.053	0.074
Standardab- weichung (SD)		±0.82	±1.21	±1.81	±0.66	±0.85	±1.03	±0.013	±0.023	±0.035
Schädel & Gehirn (Messung hinter dem ganzen Gehirn mit Versatz)										
s3-b1	90 + 20	2.48	2.62	3.20	-2.61	-3.22	-3.10	0.011	0.012	0.013
s3-b2	90 + 35	2.51	2.11	2.89	-2.24	-2.38	-2.67	0.010	0.011	0.018
s4-b1	90 + 20	2.61	2.69	2.85	-2.57	-3.02	-3.62	0.010	0.015	0.019
s4-b2	90 + 35	1.78	1.99	2.46	-1.26	-1.79	-2.03	0.007	0.007	0.010
Schädel & Gehirn (S&G)										
s3	90	4.53	6.04	7.70	-4.18	-5.21	-5.60	0.045	0.072	0.089
s4	90	3.88	5.29	6.35	-4.51	-5.15	-6.38	0.039	0.060	0.102
M	90	4.21	5.67	7.03	-4.34	-5.18	-5.99	0.042	0.066	0.095
SD	90	±0.33	±0.38	±0.68	±0.16	±0.03	±0.39	±0.003	±0.006	±0.007
s3-b1	90	3.83	5.19	5.98	-3.59	-4.58	-4.88	0.027	0.038	0.050
s3-b2	90	2.73	3.87	4.88	-2.61	-3.43	-4.28	0.008	0.022	0.030
s4-b1	90	3.44	4.57	5.06	-3.49	-4.33	-4.97	0.028	0.033	0.041
s4-b2	90	2.21	2.85	3.59	-1.95	-2.48	-3.16	0.012	0.012	0.018
M	90	3.05	4.12	4.88	-2.91	-3.71	-4.32	0.019	0.026	0.035
SD	90	±0.63	±0.87	±0.85	±0.68	±0.82	±0.72	±0.009	±0.010	±0.012

IV. Modifikation Schwingverhalten – Ergebnisse Messung

Wandlerspannung und -strom

F07G3 mit Wasserlast, mit Anpassung, mit L_{Lade} , 2600V, gefiltert

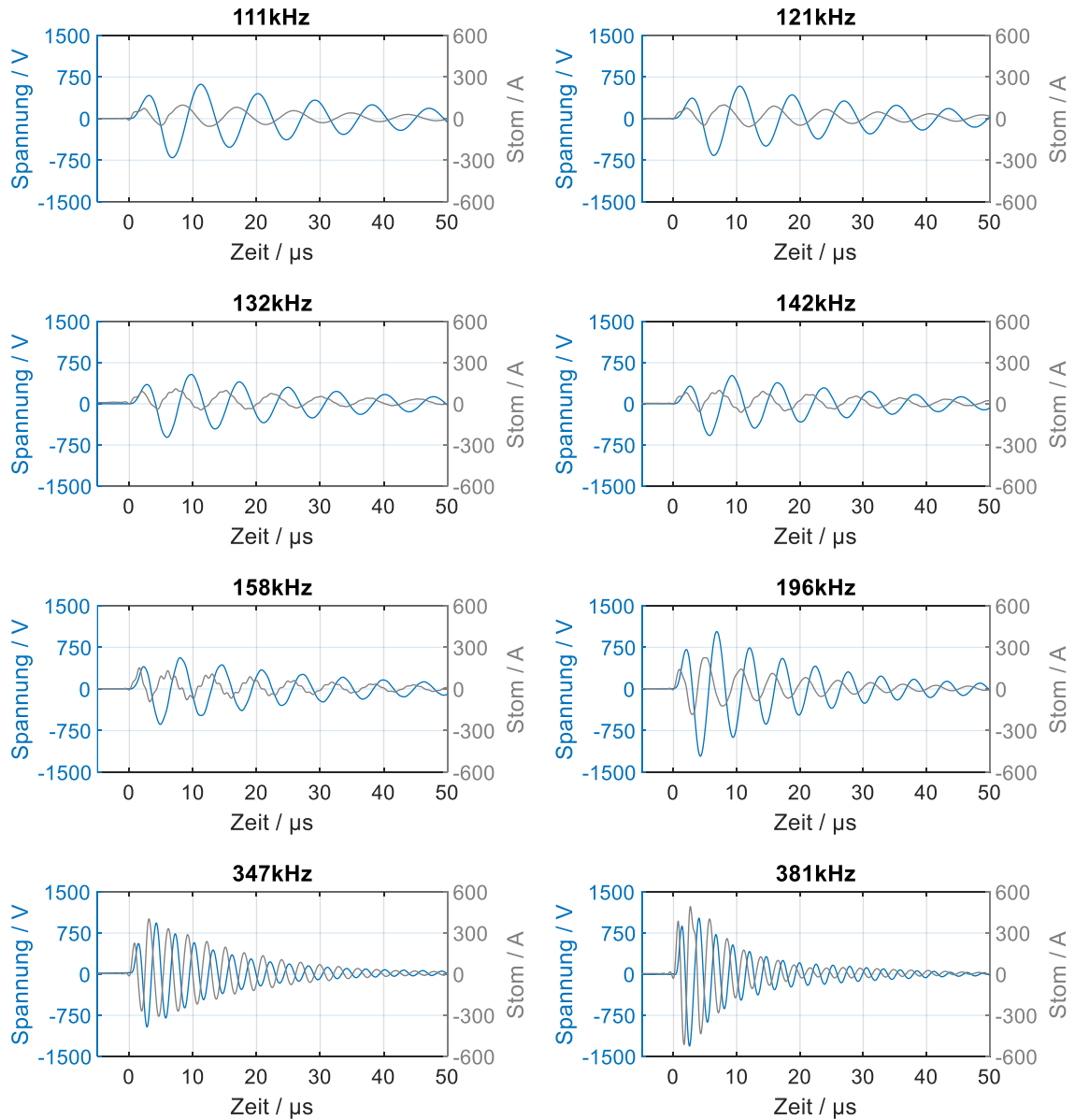


Abbildung 7.4: Spannung und Strom gemessen am Wandler bei einer Ladespannung von 2600V mit Wasserlast und einer Anpassungsschaltung aus L_3 , C_3 und L_{Lade} bei unterschiedlichen Frequenzen.

V. Modifikation Schwingverhalten – Reproduzierbarkeit

Druckmessung

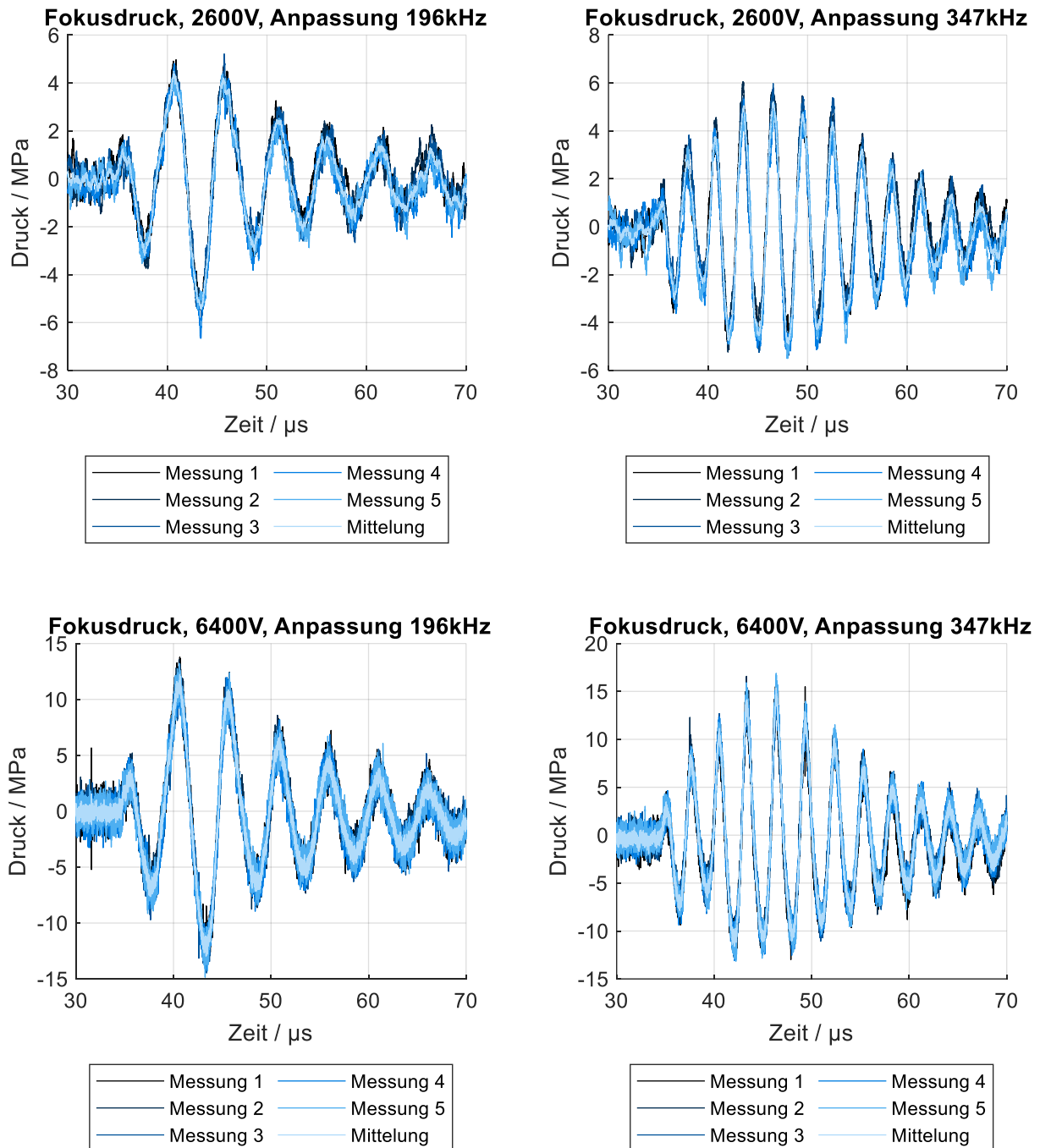


Abbildung 7.5: Einzelmessungen und Mittelung der Druckkurven gemessen im geometrischen Fokus mit Anpassungsschaltung bei unterschiedlichen Intensitätsstufen mit Anpassung bei 196 kHz 347 kHz.