

Untersuchungen zur extraluminalen  
Laserangioplastie  
und Entwicklung von Methoden  
zur Therapiekontrolle

Von dem Fachbereich Physik  
der Universität Hannover  
zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften  
-Dr. rer. nat.-

genehmigte Dissertation

von  
Dipl.-Phys. Gordon Fabian Will  
geboren am 8. Mai 1973 in Hannover

-2004-

Referent: Prof. Dr. Wolfgang Ertmer  
Korreferent: PD Dr. Holger Lubatschowski  
Tag der Promotion: 24.Juni 2004

# Zusammenfassung

Krankhafte Veränderungen im Herz- Kreislaufsystem des Menschen und die damit verbundenen Folgen wie Herzinfarkt und Schlaganfall sind immer noch die Haupttodesursachen in den westlichen Industrienationen. Die durch *Arteriosklerose* verengten Blutgefäße werden in den meisten Fällen mit Hilfe eines kathetergeführten Ballons dilatiert. Trotz intensiver Forschung ist die Rate der *Restenosen*, d.h. der wiederholten Verengung der behandelten Gefäße signifikant hoch. Es wird angenommen, dass dies auf Verletzungen der sehr empfindlichen innersten Schicht der Arterienwand, der *tunica intima*, zurückzuführen ist. Das Konzept der *Extraluminalen Laserangioplastie* (ELAN) verfolgt deshalb den Ansatz, die Gefäße von ihrer Außenseite her zu behandeln. Durch präzisen Gewebeatrag von der äußeren Schicht der Arterienwand mit Hilfe eines Lasers kann deren Flexibilität wieder hergestellt werden. Dies führt zu einer Expansion des Gefäßes und somit zur Wiederherstellung des Blutflusses.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Durchführbarkeit der neuartigen Laserbearbeitung sowie die Reaktion des Gewebes auf seine Veränderung zu evaluieren. Ferner wurden verschiedene Methoden der Therapiekontrolle untersucht.

Im Experiment wurden an extrahierten Arterien das Abtragverhalten unter Benutzung eines *ArF-Excimerlasers*, die Expansion der Gefäße sowie die Zerreißschwelle der Gefäße untersucht. Abgetragen wurde in Form von 1-2cm langen Schnitten. Die Experimente zeigten, dass ein Abtrag des Gewebes bis zu wenigen  $\mu\text{m}$  Restwandstärke möglich ist, ohne die Zerreißschwelle des Gewebes zu überschreiten. Die behandelten nicht-pathologischen Gefäße zeigten geringfügige Expansion im Prozentbereich. Unterstützt wurden die Experimente durch Berechnungen zur Biomechanik der Gefäße auf Grundlage der *Finite-Elemente-Methode* (FEM). Es wurde die Abhängigkeit der Arteridilatation von Schnitttiefe, -breite und Anzahl der Schnitte untersucht.

Von besonderer Bedeutung für eine erfolgreiche Umsetzung des ELAN Konzeptes ist die Therapiekontrolle während der Operation. Hier wurden im Wesentlichen zwei Verfahren untersucht. Die *Optische Kohärenztomografie* (OCT) und die *Diffusionsspektroskopie*. In Messungen konnte die Grenzschicht zwischen Arterienwand und Lumen mit einem Standard OCT-System bis zu einer Wandstärke von ca. 1,4 mm *ex vivo* und ca. 800 $\mu\text{m}$  *in vivo* detektiert werden. In Experimenten zur Diffusionsspektroskopie wurde mit einem faseroptischen Sensor die Intensität des Streulichtes in definiertem Abstand zu einer Beleuchtungsfaser gemessen. In Messungen an Arterien *ex vivo* konnte eine deutliche Signalabhängigkeit von der Arterien-Wandstärke nachgewiesen werden. Es ließ sich eine Auflösung in der Tiefe von ca. 50-70 $\mu\text{m}$  abschätzen. Eine Auflösung im Bereich um 20 $\mu\text{m}$  scheint durch technische Verbesserung und genauere Kalibration möglich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Laserbearbeitung der arteriellen Wand von ihrer Außenseite her mit für das ELAN Verfahren ausreichender Präzision möglich ist. Strukturell nicht veränderte Arterien bleiben bis zu einer Restwandstärke von einigen  $\mu\text{m}$  stabil. Die FEM-Simulationen stimmen mit den experimentellen Ergebnissen qualitativ sehr gut überein. Die Rechnungen anhand eines Modells für arteriosklerotische Arterien ergaben hierbei eine signifikant größere Dilatation der Gefäße als für nicht veränderte Gefäße. Die Eignung der OCT als Verfahren zur Therapiekontrolle konnte durch *ex* und *in vivo* Untersuchungen gezeigt werden. Die viel versprechenden Ergebnisse zur Diffusionsspektroskopie werden zunächst in einem außerhalb des Labors verwendbaren Sensor zur Durchführung weiterer Untersuchungen umgesetzt.

**Schlagnworte:** extraluminale Laserangioplastie, Arteriosklerose, Therapiekontrolle



# Abstract

Diseases of the cardiovascular system such as heart attack or stroke are still the number one causes of death in the western industrial countries. The common procedure of treatment of atherosclerotic vessels is balloon angioplasty (PTCA). Despite intensive research in this field the rate of restenosis, i.e. re-blockages of the vessels, exceeds 30% and more. The reason for this is a damage of the inner lining of the vessel wall (tunica intima) caused by the catheter procedure which initiates healing effects. Extraluminal laser angioplasty, the new method under investigation aims at the precise removal of tissue from the external surface of affected arteries at the side of stenosis. By reducing the effective artery wall thickness, the original flexibility is partially restored. The blood pressure inside the artery ensures increase in vessel diameter and thereby also an increased blood flow.

The main goal of this thesis is to show the feasibility of this new laser process and to study the reaction of the tissue. In addition various methods of therapy control for the intervention are investigated.

In the course of the experimental studies excised arteries were treated by laser ablation using an ArF-excimer-laser. The radial expansion of the vessels was measured using acoustical methods. Further more the thresholds for tissue rupture were determined. The experiments showed that removal of tissue in form of cuts with a length of 2-3cm is possible leaving just some  $\mu\text{m}$  (in thickness) of the arterial wall. The expansion of the studied healthy vessels amounted to some percent. Besides the experimental investigations the dependence of the ablation depth, width and number of cuts was analysed using the Finite Element Method.

One of the main aspects of the ELAN-procedure is online therapy control of the laser process. Optical Coherence Tomography and a method, referred to as diffusion spectroscopy throughout this work, were studied. By using standard OCT-devices the interface between arterial wall and blood could be detected up to a wall thickness of 1.4mm ex vivo and 0.8mm in vivo. The sensor for diffusion spectroscopy was realized with a fiber-based setup. One fiber was used to illuminate the tissue using two wavelengths of 594 and 633 nm, a second fiber to collect the diffusely backscattered light (emerging from the tissue). A significant dependence of the scattered light intensity on the residual wall thickness was observed. The resolution of the sensor was estimated to be 50-70 $\mu\text{m}$  in depth but 20 $\mu\text{m}$  should be possible by improvements of the setup and better calibration.

To summarize it can be said that the tissue removal from the external surface of the arterial wall is feasible with a very good precision. The FEM calculations agree very well with the experimental data. The calculations show a significantly higher expansion in the case of diseased arteries compared to healthy vessels. It has been shown that OCT is well suited to function as a therapy control system during the ELAN-procedure. The alternative method using diffusion spectroscopy is a promising tool and will be transferred in a device which may eventually be used for further in-situ investigations outside the laboratory.

**keywords:** extraluminal laser angioplasty, atherosclerosis, therapy control



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Laser-Gewebe-Wechselwirkung . . . . .	1
1.1.1	Laser in der Herz- und Gefäßchirurgie . . . . .	4
1.2	Krankheitsbild und Therapiemöglichkeiten der Arteriosklerose . . . . .	5
1.2.1	Konventionelle Therapiemöglichkeiten . . . . .	7
1.2.2	Das Konzept der Extraluminalen Laser-Angioplastie . . . . .	8
<b>2</b>	<b>Numerische Berechnungen der Biomechanik von Arterien</b>	<b>12</b>
2.1	Analytische Betrachtungen . . . . .	12
2.1.1	Histologischer Aufbau . . . . .	12
2.1.2	Biomechanische Eigenschaften . . . . .	13
2.2	Simulationen mittels Finiter Elemente . . . . .	19
2.2.1	Die Erstellung des Modells . . . . .	20
2.2.2	Ergebnisse . . . . .	23
2.3	Diskussion . . . . .	30
<b>3</b>	<b>Experimentelle Untersuchungen zur Laserbearbeitung von Arterien</b>	<b>32</b>
3.1	Laser-Gewebeabtrag mittels UV-Photoablation . . . . .	32
3.1.1	Grundlagen . . . . .	32
3.1.2	UV-Photablation von arteriellem Gewebe . . . . .	35
3.2	Experimentelle Methoden . . . . .	36
3.2.1	Laserstrahlquelle . . . . .	36
3.2.2	Experimenteller Aufbau . . . . .	38
3.3	Ergebnisse . . . . .	41
3.3.1	Grundlegende Untersuchungen zum Gewebeabtrag . . . . .	41
3.3.2	Untersuchungen zur Gefäßerweiterung nach Laserbearbeitung . . . . .	45
3.3.3	Diskussion der Ergebnisse . . . . .	52
<b>4</b>	<b>Methoden zur Therapiekontrolle</b>	<b>59</b>
4.1	Lichtausbreitung in biologischem Gewebe . . . . .	61
4.1.1	Lambert-Beer-Gesetz . . . . .	62
4.1.2	Definition der Strahlungsgrößen . . . . .	62
4.1.3	Lichtpropagation im Gewebe . . . . .	63
4.1.4	Diffusionsnäherung . . . . .	66
4.1.5	Optische Eigenschaften von Arterien und Blut . . . . .	67
4.2	Diffusionsspektroskopie . . . . .	68
4.2.1	Experimentelle Methoden . . . . .	70

4.2.2	Ergebnisse . . . . .	73
4.3	Interferometrische Verfahren . . . . .	84
4.3.1	Time Gating Tomography . . . . .	84
4.3.2	Optische Kohärenztomografie . . . . .	90
<b>5</b>	<b>Wertung und Ausblick</b>	<b>106</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>111</b>

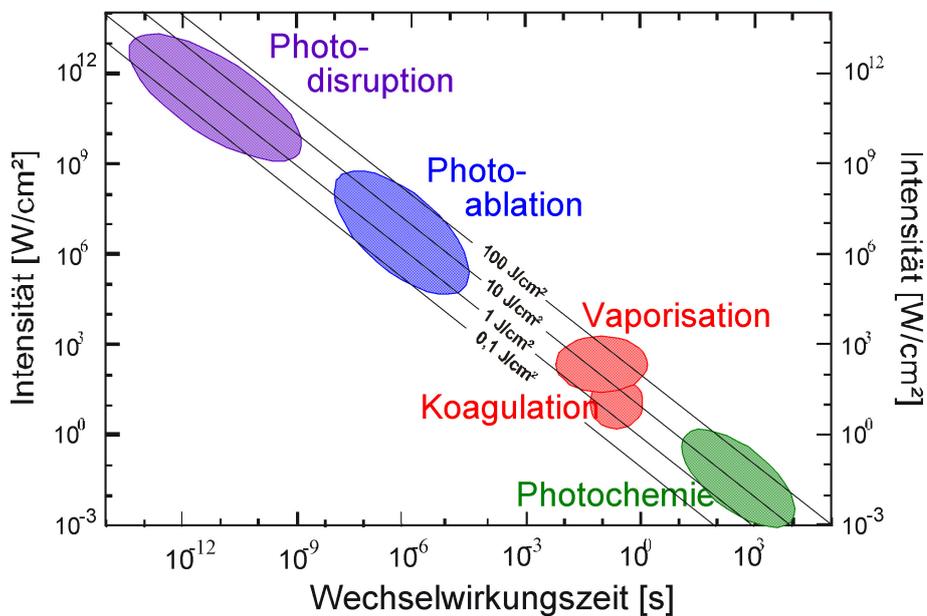
# 1 Einleitung

## 1.1 Laser-Gewebe-Wechselwirkung

Die Erfindung des Lasers, dessen theoretische Grundlagen Albert Einstein bereits 1917 in seinen Arbeiten „Zur Quantentheorie der Strahlung“, [EIN 17], legte, gilt als einer der Meilensteine des 20. Jahrhunderts. Bereits kurz nach seiner Realisierung 1960 durch Maiman, [MAI 60], in Form eines lampengepumpten Rubinlasers hat der Laser in etliche Bereiche der Industrie, Forschung und Medizin Einzug gehalten.

Viele medizinische Verfahren in der Diagnostik und Therapie sind durch die Einführung des Lasers erheblich verbessert oder gar erst ermöglicht worden. In der Augenheilkunde kann die Behandlung von Netzhautablösungen mit einem Laser mit weitaus höherer Präzision durchgeführt werden als dies mit fokussiertem Sonnenlicht oder Bogenlampen möglich war, wie es in den Anfängen dieser Therapie praktiziert wurde. Weitere Anwendungen in der Ophthalmologie finden sich in der refraktiven Chirurgie zur Korrektur von Fehlsichtigkeiten, [KER 90], sowie in der Behandlung von grauem (Katarakt) , [KER 99], und grünem Star (Glaucom). Auch in anderen Bereichen der Medizin ergeben sich eine Reihe von *Therapiemöglichkeiten* mit dem Laser. Neben dem blutfreien Schneiden, dem so genannten Laserskalpell, besteht im operativen Bereich z.B. die Möglichkeit Nierensteine zu entfernen. Im Bereich der Dermatologie wird der Laser zur Entfernung von Feuermalen, Blutschwämmen und Tätowierungen eingesetzt, in der kosmetischen Chirurgie vor allem zur Faltenglättung, Haarentfernung und Entfernung bzw. Verödung kleiner unerwünschter Blutgefäße. Auch in der Photodynamischen Therapie zur Tumorbehandlung konnten durch die Einführung des Lasers erhebliche Fortschritte gemacht werden. Die Möglichkeit, biologisches Gewebe mit  $\mu\text{m}$ -Genauigkeit zu manipulieren, erweitert das Feld der Laseranwendungen ferner in den Bereich der Neuro- und Ohrchirurgie.

Neben den zahlreichen Therapiemöglichkeiten gibt es auch erfolgreiche und Erfolg versprechende *Diagnoseverfahren*. Zu nennen sind hier die optische Tomografie, insbesondere bei der Brustkrebserkennung, und die Optische Kohärenztomografie (s.Kap 4) mit Anwendungen in der Ophthalmologie, [KOO 97], [YAZ 00], [RAZ 01], Herz- und Gefäßchirurgie, [BRE 97], [FUJ 99], sowie in der Dermatologie und inneren Medizin. Eine Reihe von Anwendungen gibt es auch für die optoakustische Tomografie, bei der die Entstehung von Drucktransienten ausgenutzt wird, wenn kurz gepulste Laserstrahlung im Gewebe absorbiert wird. Analog zu gängigen Ultraschallverfahren kann über die Laufzeit der Transienten im Gewebe auf die Struktur im Innern geschlossen werden, [OBE 00], [OBE 02], [KRE 02].



**Abbildung 1.1:** Die Wechselwirkungsmechanismen abhängig von Einwirkzeit und Intensität.

Das oben beschriebene breite Anwendungsspektrum des Lasers in der Medizin beruht auf den verschiedenen Wechselwirkungsmechanismen der Laserstrahlung mit biologischem Gewebe, die z.B. von Lubatschowski [LUB 94] eingehend beschrieben wurden. Charakterisiert wird die Wechselwirkung zum einen durch den Absorptionskoeffizienten des Gewebes, welcher reziprok zur Eindringtiefe in das Gewebe und wellenlängenabhängig ist und zum anderen durch die Einwirkzeit der Strahlung sowie durch die beiden Parameter

Leistungsdichte und absorbierte Energie. Während bei relativ geringen Leistungsdichten und langen Einwirkzeiten im Minutenbereich und länger photochemische Prozesse vorherrschen, wie sie bei der Photodynamischen Therapie ausgenutzt werden, kommt es bei höheren Leistungsdichten zunächst zur Koagulation, die mit der Denaturierung der Eiweiße einhergeht. Mit steigender Leistungsdichte und respektive kürzeren Expositionszeiten kommt es zu Prozessen, die mit den Begriffen der Photoablation und Photodisruption beschrieben werden. Die Photoablation wird dabei phänomenologisch definiert und nicht durch die physikalischen Vorgänge, die bei der UV-Ablation und IR-Ablation verschieden sind. In der allgemein verwendeten Definition wird die Photoablation als „die Abtragung von Material durch Einwirkung intensiver gepulster Laserstrahlung mit minimalen Nebenwirkungen auf das Material“ bezeichnet, [LUB 94]. Beim Abtragprozess spielt bei der IR-Ablation die explosionsartige Verdampfung des Wassers im Laserfokus die entscheidende Rolle. Bei der UV-Ablation kommt es durch die hohe Energie der Photonen zu einem direkten Aufbrechen der Molekülbindungen. Hierauf wird in Kapitel 3.1 näher eingegangen.

Während der Energietransfer zwischen der Laserstrahlung und dem Gewebe bis zu Intensitäten von  $I \approx 10^8 - 10^9 \text{ W/cm}^2$  weitgehend durch die lineare Absorption beschrieben werden kann, müssen bei höheren Intensitäten nichtlineare Effekte, wie Multiphotonenionisation und Selbstfokussierung berücksichtigt werden. Durch die gleichzeitige Absorption mehrerer Photonen ist es möglich, Atome zu ionisieren, deren Dissoziationsenergie deutlich höher liegt als die Einzelphotonenenergie. Wird eine kritische Elektronendichte erzeugt, so spricht man vom so genannten optischen Durchbruch, der Erzeugung eines Plasmas. Eine Übersicht über die verschiedenen Wechselwirkungsprozesse abhängig von der Wechselwirkungszeit und der Intensität ist in Abbildung 1.1 dargestellt.

In vielen Bereichen der Medizin soll der Laser helfen, Diagnose- und Therapieverfahren schonender und mit größerer Präzision durchzuführen. Der Untersuchung auftretender Nebeneffekte und insbesondere des Schädigungspotentials kommt daher besondere Bedeutung zu. Die Schädigung des Gewebes durch die Einwirkung des Lasers kann thermisch, chemisch (z.B. durch primäre oder sekundäre UV-Strahlung) oder akustischer Natur sein. Allgemein lässt sich die *thermische* Schädigung des Gewebes durch eine Nekrosezone beschreiben, die das behandelte Gewebe umgibt. Die Ausdehnung der Gebiete geschädigten

Gewebes hängt von der Einwirkzeit und Eindringtiefe der Laserstrahlung ab. Bei Einwirkzeiten der Strahlung, die über der thermischen Diffusionszeit im Gewebe liegen, kann die Nekrosezone einige mm betragen. Bei Pulsdauern unterhalb der thermischen Diffusionszeit im  $\mu\text{s}$ -Bereich ist die Nekrosezone in der Größenordnung der Eindringtiefe der Laserstrahlung ausgedehnt, bei kürzeren Pulsdauern deutlich geringer. Bei Pulsdauern im fs-Bereich sind kaum noch thermische Nekrosezonen nachweisbar.

Neben den thermischen Nebeneffekten müssen auch chemische Effekte und akustische Effekte (z.B. Kavitationsblasen) betrachtet werden, wie Sie z.B. Heisterkamp für ultrakurze Pulse im fs-Bereich beschreibt, [HEI 02]. Der Kollaps laserinduzierter Kavitationsblasen, der bei der Photoablation zum Gewebeabtrag und bei der Photodisruption zum Gewebeabtrag bzw. zum Gewebeschnitten ausgenutzt wird, führt zu hohen Drücken und zur Erzeugung von Schockwellen, die vor allem in der Nähe von Grenzschichten ein großes Schädigungspotential besitzen, da hier hohe Zugspannungen auftreten können. Da die Größe der Kavitationsblasen und damit ihr Schädigungspotential mit der Energie skalieren erfordert die präzise und schonende Behandlung von biologischem Gewebe möglichst kleine Pulsenergien.

Beim Prozess der Photodisruption gelingt dies durch den Einsatz ultrakurzer Laserpulse. Bei Pulsdauern von etwa 100fs, reicht je nach verwendeter numerischer Apertur bereits eine Energie in der Größenordnung von  $1\mu\text{J}$  und darunter zur Erzeugung eines optischen Durchbruchs aus. Die Schädigung des umliegenden Gewebes wird dabei minimiert und die Präzision der Materialbearbeitung extrem gesteigert. Durch sehr hohe numerische Aperturen lässt sich die Größe des Laserfokus soweit verkleinern, dass die Manipulation von Strukturen innerhalb einzelner Zellen mit Pulsenergien im nJ-Bereich und darunter möglich ist, [KÖN 01], [KÖN 02]. Hier verbirgt sich hohes Potential zur Erforschung der Wirkungsweise der einzelnen Zellbestandteile und ihrer Reaktion z.B. auf toxische Substanzen.

### 1.1.1 Laser in der Herz- und Gefäßchirurgie

In der Herz und Gefäßchirurgie werden zur Zeit im wesentlichen zwei Verfahren durchgeführt, die *Laserangioplastie* und die *transmyokardiale Laser-Revaskularisation (TMLR)*.

Bei der Laserangioplastie wird mit Hilfe einer Faser die Laserstrahlung auf die Innenseite der verengten Gefäßwand appliziert und je nach verwendeter Strahlquelle durch Vaporisation oder Ablation Gewebe abgetragen, bis ein ausreichender Blutfluss wieder erreicht ist. Die Laserangioplastie konnte sich nach anfänglicher Euphorie und viel versprechenden experimentellen Studien sowie kurzfristigen Erfolgen in den achtziger Jahren im klinischen Einsatz bisher nicht durchsetzen. Das Ziel, die Restenosrate konventioneller Verfahren durch den Einsatz des Lasers zu verringern wurde nicht erreicht, [AUT 95]. Konventionelle Verfahren wie die *Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA)* liefern sogar bessere Ergebnisse. So gibt es nur einige wenige Indikationen, bei denen die Laserangioplastie Anwendung findet (siehe auch Kapitel 3).

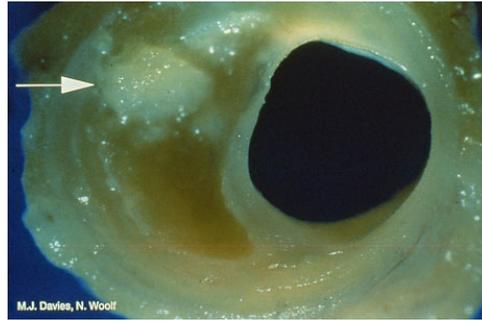
Bei der TMLR werden mit Hilfe eines Lasers gezielt Kanäle im, z.B. durch einen Infarkt, geschädigten Herzmuskel erzeugt. Zunächst erhoffte man sich hierdurch eine Neovaskularisation des Muskelgewebes und somit eine verbesserte Blutversorgung des Gewebes, die jedoch nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte. Neuere Untersuchungen konnten sogar zeigen, dass sich die Kanäle kurze Zeit nach ihrer Erzeugung wieder verschließen. Die Mechanismen, die zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Linderung der Schmerzen wie Angina Pectoris der Patienten führen, gelten somit als noch nicht vollständig verstanden. Eine mögliche Ursache, die zur Reduktion der Schmerzen der Patienten führt, könnte das Durchtrennen von Nerven oder Nervenenden durch die Laserapplikation sein. Die *TMLR* liefert viel versprechende Ergebnisse insbesondere bei Patienten, denen durch konventionelle Verfahren nicht geholfen werden kann. Die *TMLR* befindet sich derzeit in der klinischen Erprobungsphase. Verwendung finden mehrheitlich  $CO_2$ -Laser bei einer Wellenlänge von  $10,6 \mu m$ , [KRA 03].

## 1.2 Krankheitsbild und Therapiemöglichkeiten der Arteriosklerose

Das Krankheitsbild der Arteriosklerose lässt sich zunächst durch die weitreichenden Folgen dieser Volkskrankheit der westlichen Industrienationen darstellen. Laut Statistik<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup>Angaben der „Deutsche Infarktforschungshilfe e.V.“

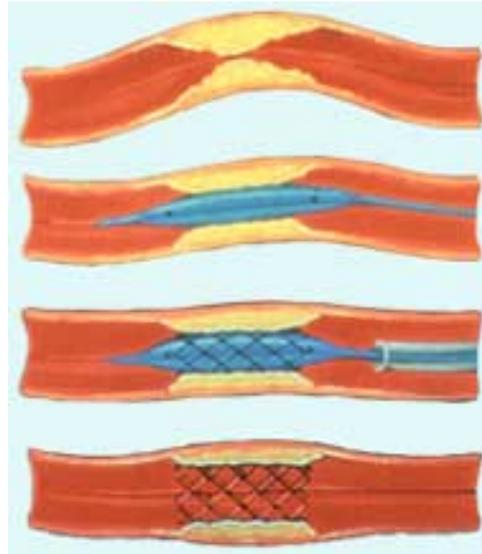


**Abbildung 1.2:** Foto einer fortgeschrittenen Arteriosklerose. Das Plaque hat die typische gelbliche Färbung, während die Fettbestandteile und die anderen Bereiche der Gefäßwand weiß erscheinen.

stirbt jeder zweite Deutsche an Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems. Einem akuten Herzinfarkt erliegt etwa jeder Zehnte. Auch der Hauptgrund für frühzeitige Invalidität liegt weltweit in den klinischen Folgen der arteriosklerotischen Gefäßwandprozesse. Weit verbreitet sind Beschwerden im Brustbereich (Angina Pectoris) und insbesondere die Beeinträchtigung der unteren Extremitäten, welche schlimmstenfalls zu einer Amputation des betroffenen Beines führen kann - allgemein auch bekannt als „Raucherbein“.

Die Beschwerden und weiteren Folgen der Krankheit, wie Herzinfarkt und Schlaganfall, sind auf eine Verengung bzw. den Verschluss von Arterien zurückzuführen. Verursacht wird dies durch die Ablagerung von Fettzellen in der Gefäßwand, die sich im Verlauf der Krankheit zunehmend verändern. Unter Einfluss von Makrophagen entsteht ein zunächst fettiger, später fibröser sogenannter Plaque, der stetig wächst, zunehmend kalzifiziert, und schließlich zum Verschluss des Gefäßes führen kann. Abbildung 1.2 zeigt das Foto einer fortgeschrittenen Arteriosklerose.

Neben offensichtlichen Verschlüssen als Infarktursache wird heute davon ausgegangen, dass ein großer Teil der Herzinfarkte und Schlaganfälle auf Plaques zurückzuführen sind, die lediglich durch eine dünne, instabile Hülle oder Kappe vom Lumen des Gefäßes getrennt sind. Diese instabile Kappe kann aufbrechen, was zur Freisetzung der Plaquebestandteile führt, die nun ihrerseits Gefäße verschließen können mit den bekannten Folgen. Die Ursachen der Arteriosklerose sind bislang noch nicht vollständig verstanden. Zwar ist der Einfluss von Risikofaktoren wie Rauchen, fetthaltiges Essen und Alkohol unbestrit-



**Abbildung 1.3:** Schema des Ablaufs der PTCA.

ten, die neuesten Untersuchungen gehen jedoch davon aus, dass eine Entzündungsreaktion eine wesentliche Rolle spielt, [SHI 00], [KOE 03].

### 1.2.1 Konventionelle Therapiemöglichkeiten

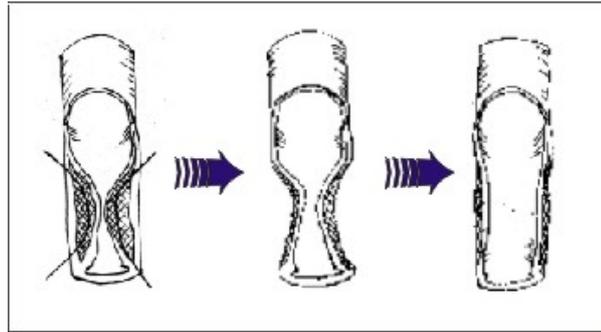
Während die Funktion vollständig verschlossener Gefäße meist nur noch durch einen Bypass aus biologischem oder künstlichem Gewebe ersetzt werden kann, lässt sich die Funktion teilweise verschlossener Gefäße oft durch operativen Einsatz wiederherstellen. Bei Verengungen der Herzkranzgefäße hat sich die sogenannte perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) etabliert. Hierbei wird über einen Zugang in der Leiste mit einem Katheter ein Ballon zu der verengten Stelle des Gefäßes geführt und mit einem Druck von einigen bar aufgeblasen. Dies führt zu einer Sprengung des Plaques und zu einer unmittelbaren Erweiterung des Gefäßes. Um diese Erweiterung des Gefäßes aufrecht zu erhalten wird in den meisten Fällen nachfolgend ein sogenannter Stent, ein Drahtgeflecht, an der dilatierten Stelle zurückgelassen. Dieser Stent verbleibt im Gefäß, kann aber zu Komplikationen und insbesondere zu Restenosen, d.h. erneuter Gefäßverengung an der operierten Stelle, führen. Ursache der Restenose ist vermutlich die Verletzung der inneren Schicht der Gefäßwand, der tunica intima. Dies führt zu überschüssigem Wachstum (intima hyperplasie), d.h zu einem Zuwuchern des Gefäßes mit der zusätzlichen Gefahr

der Thrombosebildung. Erfolg versprechende Ansätze, die Restenose zu verhindern, sind zum einen Stents, die vom Körper abgebaut werden und somit nur eine gewisse Zeit im Gefäß verbleiben. Zum anderen kann überschießendes Wachstum medikamentös eingedämmt werden. Dies geschieht durch Stents, die kontrolliert Medikamente absondern, welche somit unmittelbar an den Applikationsort gelangen.

Bei Verengungen der Halsschlagader wurde in Studien festgestellt, dass die Mortalitätsrate bei der Behandlung durch eine Ballon-Angioplastie deutlich höher ist als bei der konventionellen Operationsmethode in diesem Bereich, die Arterektomie. Hierbei wird das Gefäß zunächst abgeklemmt, die Gefäßwand eröffnet und das Plaque entfernt. Die Gefäßwand wird schließlich mit einer Naht wieder verschlossen.

### 1.2.2 Das Konzept der Extraluminalen Laser-Angioplastie

Wie oben erwähnt, scheint der Hauptgrund der hohen Restenoseraten bei den etablierten endoluminalen Therapieverfahren der Arteriosklerose die Schädigung der Tunica Intima zu sein. Die Entwicklung von alternativen Verfahren, die Oberfläche und Struktur der Tunica Intima intakt lassen, ist daher von erheblicher Bedeutung. Ein Konzept, arteriosklerotische Gefäße von ihrer Außenseite her zu behandeln wurde 1999 von Dr. A.I. Singh vorgeschlagen und als Extraluminale Laser Angioplastie (ELAN) bezeichnet. Singh geht davon aus, dass vorrangiges Ziel einer Arteriosklerosebehandlung die Wiederherstellung der Flexibilität der Gefäßwand sein muss. Dies kann durch gezielten Abtrag arteriellen Gewebes von der Außenseite der Gefäßwand, die bei der Arteriosklerose gegenüber gesunden Gefäßen erheblich verdickt ist, d.h. also durch eine Reduzierung der Wandstärke, erreicht werden. Nach einer solchen Reduzierung und der bedingten Wiederherstellung der Flexibilität der Arterienwand muss das Gefäß an der vorher verengten Stelle wieder expandieren, da es dem normalen Blutdruck ausgesetzt ist und sich die vorher unflexible Arterienwand nun wieder ausdehnen kann. Ein regulärer Blutfluss wäre somit wieder gewährleistet. Eine Skizze des Prinzips ist in Abbildung 1.4 dargestellt. Die erforderliche Genauigkeit der Reduzierung der Gefäßwandstärke, die im Vorfeld der Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zu etwa  $10\mu\text{m}$  abgeschätzt wurde, und die Möglichkeit, Gewebe in nahezu beliebiger Form abtragen zu können, prädestiniert verschiedene Lasertypen als



**Abbildung 1.4:** Prinzip des ELAN-Verfahrens

Therapiewerkzeug für die Durchführung des ELAN-Verfahrens.

Der in der Augenheilkunde zur refraktiven Chirurgie eingesetzte ArF-Excimer-Laser, der bei einer Wellenlänge von 193nm emittiert, kann biologisches Material durch die sehr hohe Absorption der Strahlung in biologischem Gewebe mit sub- $\mu\text{m}$  Präzision durch UV-Photoablation abtragen und ist als Turn-Key-System erhältlich. Nachteile sind bei einer Wellenlänge von 193nm die hohe Absorption der Strahlung in Standardoptiken, die den Einsatz relativ teurer Materialien für Linsen und spezieller Beschichtungen für Spiegel notwendig macht. Ferner ist eine Strahlführung durch Lichtleitfasern mit ausreichender Effizienz derzeit nicht möglich.

Bei einer Wellenlänge von ca.  $3\mu\text{m}$  ist der Absorptionskoeffizient in biologischem Weichgewebe ebenfalls ausreichend hoch, um das Gewebe mittels IR-Photablation mit  $\mu\text{m}$ -Präzision abzutragen. Möglich ist dies mit Lasern der Erbiumfamilie, die je nach Wirtsmaterial des Laserkristalls zwischen 2,79 und  $2,94\mu\text{m}$  Wellenlänge emittieren können. Um die thermische Nekrosezone möglichst gering zu halten, sollte eine solche Strahlquelle im Q-Switch-Betrieb eingesetzt werden, was bereits erfolgreich u.a. von Högele und Ziolk demonstriert wurde. Nachteil der Erbiumlaser ist die durch thermische Probleme limitierte Repetitionsrate, was einen relativ langsamen Gewebeabtrag zur Folge hat sowie die mangelnde Verfügbarkeit kommerzieller Systeme, die im Q-Switch Betrieb arbeiten. Die Verwendung spezieller Materialien wie CaF oder Saphir für die Optiken ist ebenso notwendig wie beim ArF-Laser. Die Verwendung von Glasfasern ist für frei laufende Systeme möglich. Glasfasern für Q-Switch betriebene Systeme haben für einen dauerhaften

Einsatz derzeit noch zu geringe Lebensdauern.

Im nahen Infrarotbereich bei Wellenlängen um 800nm und  $1\mu\text{m}$  stehen seit einigen Jahren Ultrakurzpuls-Laser zur Verfügung. Durch Pulsdauern unterhalb 1ps lässt sich ebenfalls die Bearbeitung biologischen Materials mit  $\mu\text{m}$ -Genauigkeit realisieren. Vorteil dieser Laser ist, dass der Schneideffekt des Lasers nur im Fokus stattfindet. Die Bearbeitung ist daher weitestgehend unabhängig von der linearen Absorption. Bei den verwendeten Wellenlängen ist die Verwendung von Standardmaterialien für die Optiken ebenso möglich wie die allerdings begrenzte Führung der Strahlung in Glasfasern. Hier muss beachtet werden, dass es durch Dispersion zu einer unerwünschten Verlängerung der Pulsdauern kommt, die bei kurzen Fasern zum Teil durch Verwendung weiterer dispersiver Elemente wie Prismen kompensiert werden kann. Ferner kann es zu Beschädigungen der Faserendflächen durch die hohen Spitzenleistungen kommen. Nachteilig ist der derzeit noch sehr hohe Preis der fs-Laser im Vergleich zu Erbium- oder Excimerlaser.

In den ersten Experimenten der vorliegenden Arbeit wurde die Eignung aller 3 Lasertypen für das ELAN Verfahren getestet. Mit einem Er:YAG-Laser, der bei einer Wellenlänge von  $2,94\mu\text{m}$  Pulse von ns-Dauer emittierte, wurden Arterien mit Längsschnitten versehen. Die Arterien wurden dafür mit Kochsalzlösung gefüllt und mit etwa 120 mmHg unter Druck gesetzt. Analog wurden ein ArF-Excimer Laser bei einer Wellenlänge von 193nm und einer Pulsdauer von 20ns verwendet sowie ein Titan Saphir Laser bei einer Wellenlänge von 780nm und einer Pulsdauer von ca. 150fs. Die Arterien wurden nach diesen Experimenten mit Glutaraldehyd fixiert und histopathologisch untersucht. Die Mikroskopieaufnahmen der histologischen Schnitte zeigen jeweils nur eine geringfügige Verfärbung an den Schnittkanten. Die thermische Nekrosezone ist demnach bei allen drei Lasertypen und den verwendeten Parametern minimal, so dass, was die Schonung des umliegenden Gewebes betrifft, sowohl ArF- und Erbiumlaser als auch Titan Saphir Laser als Therapieinstrumente für das ELAN-Verfahren geeignet sind. Aufgrund von praktischen Gründen, wie Zuverlässigkeit, Portabilität und Preis wurden die weiteren Untersuchungen dieser Arbeit mit einem ArF-Excimer-Laser der Firma TUI-Laser durchgeführt.

Die Darstellung der Experimente zur Laserbearbeitung von Arterien befindet sich in Kapitel 3.1. In Kapitel 2 wird zunächst auf grundsätzliche theoretische Überlegungen zur Biomechanik von Arterien eingegangen. Dargestellt werden u.a. der histologische Auf-

bau von Blutgefäßen sowie deren Materialeigenschaften, insbesondere die Unterschiede von gesunden zu pathologischen Arterien. Einer groben Abschätzung der maximal möglichen Reduzierung der Wandstärke, ohne ein Zerreißen des Gewebes zu induzieren, folgen detaillierte Simulationen des biomechanischen Verhaltens der Arterien nach dem Gewebeabtrag. Diese Simulationen wurden auf Grundlage der Finiten Elemente Methode (FEM) mit dem Softwarepaket ANSYS durchgeführt. FEM-Analysen sind in der Biomechanik weit verbreitet, da sich unterschiedliche Geometrien und Materialeigenschaften im Computermodell weitaus einfacher ändern lassen als im Experiment.

In Kapitel 4 erfolgt die Analyse verschiedener optischer Diagnoseverfahren, die für die Therapiekontrolle in Frage kommen. Neben Experimenten mit interferometrischen Verfahren wie Optische Kohärenz Tomografie bzw. Time Gating Tomography wurden Untersuchungen zur Diffusionsspektroskopie durchgeführt. In Kapitel 5 werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diskutiert und bewertet und ein Ausblick auf die zukünftigen Arbeiten zum Thema Extraluminale Laser Angioplastie gegeben.

## 2 Numerische Berechnungen der Biomechanik von Arterien

Das Verhalten von Arterien nach ihrer Manipulation durch Lasergewebeabtrag von der Gefäßwand hängt von der Geometrie der Gefäße und den biomechanischen Eigenschaften des arteriellen Gewebes ab. Im folgenden Kapitel wird zunächst auf den histologischen Aufbau von Arterien eingegangen. Anschließend werden die biomechanischen Eigenschaften des arteriellen Gewebes und die Materialeigenschaften der unterschiedlichen Bestandteile als solche dargestellt. Es folgt eine kurze analytische Abschätzung der Grenzen des möglichen Gewebeabtrags, die durch die Zerreißfestigkeit bzw. die Zugspannung des Gewebes gegeben ist.

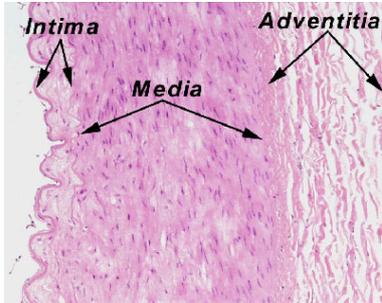
Im zweiten Teil des Kapitels werden Berechnungen zur Abhängigkeit des Arterienradius von Umfang und Form des Gewebeabtrags vorgestellt, die mit Hilfe eines Finite Elemente Modells durchgeführt wurden.

### 2.1 Analytische Betrachtungen

#### 2.1.1 Histologischer Aufbau

Die Arterien des Menschen lassen sich ihrer Größe nach grob in drei Gruppen einteilen: die Hauptschlagader oder Aorta mit einem Durchmesser von wenigen cm bei einer Wandstärke von  $>1\text{mm}$ , die mittleren Arterien mit einem Durchmesser bis zu  $1/2\text{cm}$  und einer Wandstärke bis zu  $1\text{mm}$  und die kleinen Arterien oder Arteriolen mit einem Durchmesser von  $20\text{-}30\mu\text{m}$  und einer Wandstärke in der gleichen Größenordnung, also vergleichsweise

kleinem Lumen<sup>1</sup>. Die Arterienwand ist im Gegensatz zu den Venen aus drei definierten Schichten aufgebaut (siehe Abbildung 2.1).



**Abbildung 2.1:** Aufbau der Gefäßwand, [Lau 01].

Auf der dem Blut zugewandten inneren Seite des Gefäßes befindet sich die Tunica intima, die im Wesentlichen aus einem einschichtigen Plattenepithel, dem Endothel, besteht. Die Tunica intima grenzt sich durch die Lamina propria intimae (subendotheliales Bindegewebe) von der Tunica media, der mittleren der drei Schichten, ab. Die Tunica media besteht hauptsächlich aus Muskelzellen und elastischen Fasern und wird auf ihrer Innenseite durch die Membrana elastica interna und auf ihrer Außenseite durch die Membrana elastica externa, die bereits zur Tunica externa gezählt wird, begrenzt. Der Anteil der Muskelzellen in der Tunica media hängt von der Arteriengröße bzw. ihrer Entfernung zum Herzen ab. Größere herznahe Arterien sind im Allgemeinen elastischer als kleinere Arterien. Hier überwiegt dementsprechend der Anteil der elastischen Fasern den Anteil der Muskelzellen. Die Muskelfasern der Tunica media sind zirkular angeordnet. Die äußere Schicht der Gefäßwand, die Tunica externa oder adventitia, besteht aus Elastin- und Kollagenfasern und ist mit dem umliegenden Bindegewebe zum Teil verbunden, [BUR 65], [KEL 71], [SCH 87].

## 2.1.2 Biomechanische Eigenschaften

### Überblick

Die biomechanischen Eigenschaften von Arterien sind in zahlreichen Arbeiten experimentell und theoretisch untersucht worden, [CAR 68], [BER 72], [VAL 93], [CHE 97], [VER 00]. Einen Überblick über die experimentellen Forschungsarbeiten, die sowohl ex vivo als in vivo Tests beinhalten, bietet z.B. Hayashi, [HAY 93]. Die Spanne reicht hierbei von Untersuchungen zur generellen *Compliance*<sup>2</sup> des Gefäßsystems bis zur Messung der Materialeigenschaften der separierten Bestandteile der Arterien wie Intima oder Media

<sup>1</sup>Hohlraum, innerer Durchmesser eines Organs

<sup>2</sup>Volumendehnbarkeit von Atmungs- und Gefäßsystemen

und der Gewebstypen wie Elastin oder Kollagen.

Die Arterienwand wird in der Literatur allgemein als inhomogen, mechanisch anisotrop und inkompressibel beschrieben. Die *Inkompressibilität*, die in fast allen Experimenten und Rechnungen vorausgesetzt wird, konnten Chuong und Fung in uniaxialen Kompressionstests in radialer Richtung zeigen, als sie eine Volumenvergrößerung von lediglich 0,5-1,26% pro 10kPa Kompressionsdruck beobachteten, [CHU 84]. Messungen zur *Anisotropie* hingegen zeigen sehr gegensätzliche Resultate. Während einige Gruppen zeigten, dass die Arterienwand in zirkularer Richtung steifer ist als in axialer Richtung, beobachteten andere Gruppen genau das Gegenteil. Die Steifheit in longitudinaler Richtung im Vergleich zur zirkularen variiert insbesondere je nach anatomischer Herkunft der Arterie (Aorten zeigen anderes Verhalten als beispielsweise femorale<sup>1</sup> Arterien). Die Diskrepanzen in der Literatur lassen sich durch die sehr unterschiedlichen Methoden und verwendeten Proben erklären. Eine Standardisierung wurde bisher noch nicht vorgenommen. Weizsacker und Pinto stellten in ihren Untersuchungen allerdings fest, dass sich Arterien im physiologisch relevanten Belastungsbereich, der durch den Blutdruck bestimmt ist, nahezu isotrop verhalten, [WEI 88].

Neben statischen Messungen der mechanischen Eigenschaften gibt es auch Experimente zu *dynamischen Messungen* der Zugfestigkeit. In Zugversuchen wurden bei dynamischer Belastung mit einer Rate von 80-100Hz deutlich höhere Spannungen im Gewebe gemessen als bei Raten von 0,0-0,07Hz, also quasistatischer Belastung. Bei ähnlichen Experimenten wurde bei einer Belastungsrate von 20Hz eine Verdopplung des Zerreißdrucks von Arterien im Vergleich zu quasistatischer Belastung gemessen, [MOH 82]. Physiologisch sinnvoller erscheinen die Messungen bei Belastungsraten von 2-18 Hz, [BER 61]. Die Autoren konnten hier eine signifikante Vergrößerung des E-Moduls unter dynamischer im Vergleich zur statischen Belastung messen.

Auch die Ergebnisse von Untersuchungen zur *Korrelation* der Messwerte des Elastizitätsmoduls mit der *Komposition* der Arterienwand fallen in der Literatur inkonsistent aus. Einige Gruppen stellten beispielsweise folgende Korrelationen fest:

- Das *Verhältnis von Kollagen zu Elastin* korreliert mit dem Elastizitätsmodul (E-

---

<sup>1</sup>zum Oberschenkel gehörend

Modul) bei Drücken um 100mmHg.

- Der *Elastingehalt* korreliert mit dem E-Modul bei Drücken um 5mmHg.
- Der *Kollagengehalt* korreliert mit dem E-Modul bei Drücken um 240mmHg.

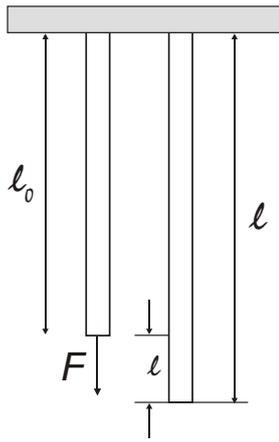
Diese zunächst logisch erscheinenden Beziehungen, die sich mit den biomechanischen Eigenschaften der Hauptbestandteile der Gefäße Elastin und Kollagen decken, konnten von anderen Forschergruppen nicht bestätigt werden. Auch hier scheinen die Ergebnisse stark von der anatomischen Herkunft der Gefäße abzuhängen. Dennoch ist man allgemein der Ansicht, dass das Lastverhalten der Arterienwand bei kleinen Spannungen vom losen Netzwerk der Elastinfasern bestimmt wird und bei größeren Spannungen vom Kollagengehalt. Die Steifheit der Arterienwand hängt sowohl von der Anzahl der Kollagen- und Elastinfasern ab als auch von ihrer strukturellen Architektur, die anatomisch stark variiert.

### Elastizitätsmodul

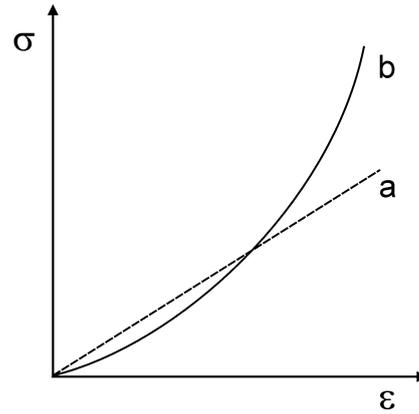
Für das Verständnis und die Voraussage des biomechanischen Verhaltens von biologischem Gewebe ist die möglichst exakte Bestimmung des E-Moduls von großer Bedeutung. Zur Messung werden meist schmale Streifen arteriellen Gewebes verwendet. Gemessen wird die relative Dehnung  $\epsilon = \Delta l/l_0$  der Proben abhängig von der Spannung  $\sigma = F/A$ . Aus der Steigung des Graphen erhält man das E-Modul (siehe Abbildungen 2.2 und 2.3):

$$(2.1) \quad E = \sigma/\epsilon$$

Das E-Modul ist im proportionalen Bereich des Graphen als Stoffeigenschaft zu verstehen, die allerdings temperaturabhängig ist. Im Gegensatz zu einer linearen Abhängigkeit (Hook'sches Gesetz) verhalten sich die meisten biologischen Gewebe nichtlinear (siehe Abbildung 2.3). Das E-Modul ist in diesem Fall spannungsabhängig. Zur Beschreibung wird in der Literatur z.B. ein sogenannter „incremental modulus“ eingeführt. Das heißt das E-Modul wird jeweils für Spannungintervalle angegeben.



**Abbildung 2.2:** Skizze eines Zugversuches zur Bestimmung des E-Moduls. Die Kraft  $F$  bewirkt eine Längenänderung der Probe um  $\Delta l$  von  $l_0$  auf  $l$ .



**Abbildung 2.3:** Spannung  $\sigma$  abhängig von der relativen Dehnung  $\epsilon$ . Kurve a zeigt einen linearen (hook'schen) Verlauf und Kurve b einen nichtlinearen, wie er für biologisches Gewebe typisch ist.

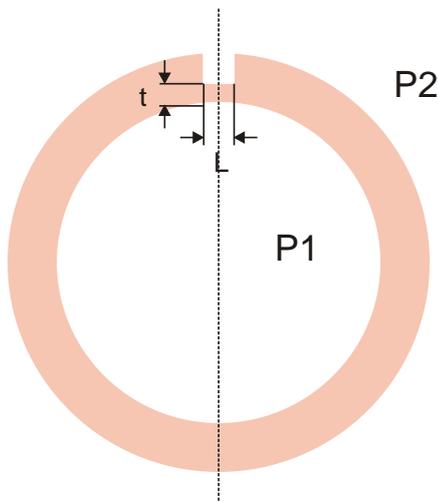
Materialien, die sich dementsprechend verhalten werden auch als *hyperelastisch* bezeichnet. Die nichtlineare Elastizität hyperelastischer Materialien wird meist durch eine „strain energy function“  $W$  beschrieben, deren Ableitung in einer Dehnungskomponente die entsprechende Spannungskomponente ergibt:

$$(2.2) \quad \sigma_{ij} = \frac{\partial W}{\partial \epsilon_{ij}}$$

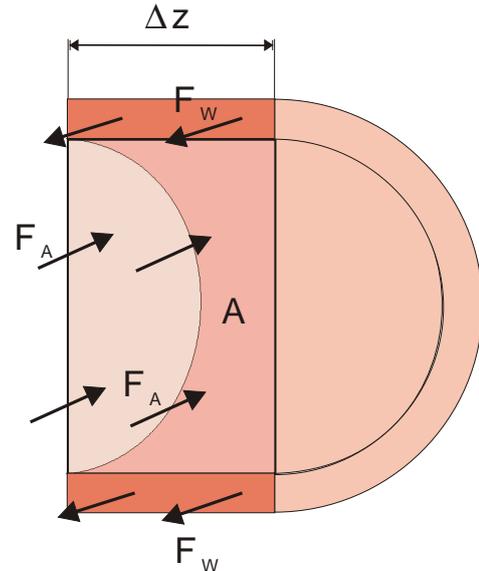
Hayashi et al benutzen für ihre Rechnungen zur Spannungsbestimmung in instabilen Plaqueschichten eine Formulierung für  $W$ , die auf Klosner und Segal zurückgeht, [HAY 97], [KLO 69]. Die Strain-Energy-Funktion für inkompressibles isotropes Material lautet dann:

$$(2.3) \quad W = C_{11}(I_1 - 3) + C_{21}(I_2 - 3) + C_{22}(I_2 - 3)^2 + C_{23}(I_2 - 3)^3$$

$I_1$  und  $I_2$  bezeichnen die Invarianten der Dehnungskoeffizienten.  $C_{11}$ ,  $C_{21}$ ,  $C_{22}$  und  $C_{23}$  sind Konstanten, die durch experimentelle Daten gewonnen werden müssen.



**Abbildung 2.4:** Schnitt durch eine bearbeitete Arterie.



**Abbildung 2.5:** Zeichnung eines Arteriensegments.

### Näherung für Gefäße

Verwendet man die im Folgenden beschriebene Näherung, so lässt sich auch aus der Messung des Arterienradius abhängig vom Druck, das E-Modul bestimmen. Dies ist dann auch *in vivo* möglich, [PAT 63]. Hierzu wird näherungsweise davon ausgegangen, dass die Rückstellkräfte des Gewebes, die das Gefäß gegen den Blutdruck in stabiler Form halten, nur tangential wirken. Radiale Kräfte werden vernachlässigt, ebenso axiale Kräfte senkrecht zum Radius. Dies ist nach Chandran gültig für die Bedingung  $t/r \ll 1$ , [CHA 92]. Betrachtet wird nun der Schnitt durch ein Arteriensegment der Länge  $\Delta z$  mit dem Innenradius  $r$  und der Wandstärke  $t$ . Da nur tangentiale Kräfte betrachtet werden, kann jetzt die Kraft auf die projizierte Fläche  $A$  mit der Kraft auf die Querschnittsfläche der Arterienwand, gleichgesetzt werden (siehe Abbildung 2.5).

$$(2.4) \quad 2 \cdot F_W = F_A$$

Aus den folgenden Umformungen ergibt sich schließlich das E-Modul abhängig von Radius und Wandstärke des Gefäßes und dem applizierten Druck:

$$(2.5) \quad 2\sigma_{\theta}t\Delta z = p2r\Delta z$$

$$(2.6) \quad \sigma_{\theta} = \frac{F}{A} = \frac{pr}{t}$$

$$(2.7) \quad \epsilon_{\theta} = \frac{\Delta U}{U} = [2\pi(r + \Delta r) - 2\pi r] = \frac{\Delta r}{r}$$

$$(2.8) \quad E = \frac{\sigma_{\theta}}{\epsilon_{\theta}} = \frac{pr^2}{t\Delta r} .$$

U ist hier als der Umfang des Gefäßes definiert und  $\Delta U$  als seine Änderung. Aus der Messung des Radius, und seiner Änderung durch den Druck  $p$  lässt sich also das E-Modul bestimmen. Dies hat den Vorteil, dass ganze Gefäße gemessen werden können. Allerdings erhält man dadurch natürlich ein E-Modul aus den Beiträgen aller Bestandteile der Arterie und kann keine Aussagen über die Eigenschaften der einzelnen Schichten machen.

### Geweberuptur

In Tabelle 2.1 sind einige Literaturwerte für das E-Modul beispielhaft angegeben. Mit Hilfe dieser Werte und der ebenfalls aus der Literatur erhältlichen Schwellwerte für die Spannung, bei der das Gewebe reißt, lässt sich abschätzen, wie viel Gewebe von der Arterienwand entfernt werden kann, ohne die Zerreißschwelle bzw. Zugfestigkeit zu überschreiten. Dazu wird die Kraft auf ein Segment der Arterienwand berechnet, die durch die Applikation eines Druckes ausgeübt wird. Aus der Kraft und der Zugfestigkeit kann die minimale Wandstärke berechnet werden.

Valenta gibt für „normales“ arterielles Gewebe eine Zugfestigkeit zwischen 1,04 und 1,40 MPa je nach untersuchter Altersgruppe an, [VAL 93]. Aus den Werten lässt sich eine minimale Gefäßwandstärke entsprechend zwischen 9,5 und 12,8  $\mu\text{m}$  berechnen. Für die Abschätzung wurde ein Blutdruck von 200mmHg angenommen.

Die Zugfestigkeit von arteriosklerotischen Plaques ist geringer. Hayashi gibt hier Werte um 100kPa an, [HAY 97]. Eine reine Plaquestruktur würde unter den Voraussetzungen wie

Druck [ <i>mmHg</i> ]	Aorta (Thorax)	Aorta (Abdomen)	femorale Arterie	carotide Arterie
40	$1,2 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,2$
100	$4,3 \pm 0,4$	$8,9 \pm 3,5$	$6,9 \pm 1,0$	$6,4 \pm 1,0$
160	$9,9 \pm 0,5$	$12,4 \pm 2,2$	$12,1 \pm 2,4$	$12,2 \pm 1,5$
220	$18,2 \pm 2,8$	$18,0 \pm 5,5$	$20,4 \pm 4,4$	$12,2 \pm 1,5$

**Tabelle 2.1:** Elastizitätsmoduls in  $10^6 \text{ dynes/cm}^2 = 10^5 \text{ Pa}$  für unterschiedliche Arterien und Drücke, [BER 61], [CHA 92].

oben bei einer Dicke von  $133 \mu\text{m}$  reißen. Für das ELAN-Konzept ist es daher notwendig, dass auf der Innenseite des Plaques eine Schicht gesunden Gewebes existiert, die einen Durchbruch der Gefäßwand verhindert.

Aus den vorausgegangenen Überlegungen lässt sich schließen, dass die Entfernung arteriellen Gewebes von der äußeren Gefäßwand bis zu sehr geringen verbleibenden Gefäßwandstärken möglich ist. Genauere Untersuchungen hierzu werden im folgenden Abschnitt mittels FEM-Simulationen und in Kapitel 3 vorgestellt.

## 2.2 Simulationen mittels Finiter Elemente

Die Finite-Elemente-Methode hat sich vor allem in den Ingenieurwissenschaften in vielen Bereichen etabliert. Angefangen von der Strukturmechanik über die Thermodynamik bis hin zur Baumechanik. Bei vielen Problemen in diesen Feldern treten Differentialgleichungen auf, die mit Hilfe der Finiten Elemente Methode (kurz: FEM) auch für komplizierte Geometrien numerisch gelöst werden können. Im Bereich der Medizintechnik wird die FEM z.B. zur Berechnung der Strömungsverhältnisse an künstlichen Herzklappen verwendet. In den Blutgefäßen selbst können aus FEM-Rechnungen z.B. der Turbulenzgrad der Strömung, stehende Strömungen zur Beurteilung der Trombosegefahr und aus der Geschwindigkeitsverteilung die Kräfte auf die Gefäßwand ermittelt werden, [LEI 92], [INZ 96], [FIN 03]. Letzteres ist insbesondere in der Arterioskleroseforschung interessant, da hier die Bruchgrenzen der instabilen Kappen der Plaques berechnet werden können, [HAY 97],[VER 00]. Ein weites Einsatzgebiet erschließt sich auch in der Implantologie.

Hier können bereits in den Simulationen mit Hilfe der FEM, Bruchlasten, Dehnbarkeit und andere wichtige Größen von Implantaten und ihren Verbindungen zum natürlichen Gewebe bestimmt werden, ohne aufwendige Prototypen bauen zu müssen, [AWR 00], [HER 04], [PAM 04], [ALK 04]. Für die theoretischen Grundlagen der FEM und weitere Anwendungsgebiete sei auf die Literatur verwiesen, [MÜL 99], [DEG 01].

Für die Rechnungen wurde die Softwareumgebung ANSYS in der Version 6.1 verwendet.

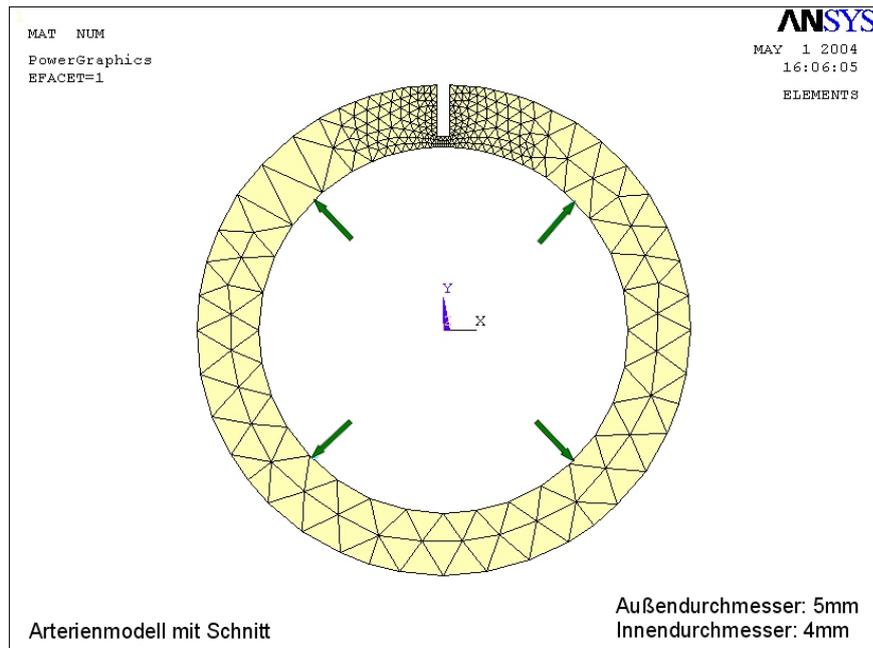
### 2.2.1 Die Erstellung des Modells

Die Rechnungen, die mit Hilfe der FEM durchgeführt wurden, verfolgen folgende Ziele:

- Bestimmung der Volumenvergrößerung nach Gewebeabtrag von der Gefäßwand abhängig von der Geometrie des Abtrags, d.h. Breite, Tiefe und Anzahl der „Schnitte“
- Bestimmung der auftretenden Spannungen im Gewebe zur Abschätzung der Schwellen für die Ruptur des Gewebes

#### Modellierung nicht-pathologischer Arterien

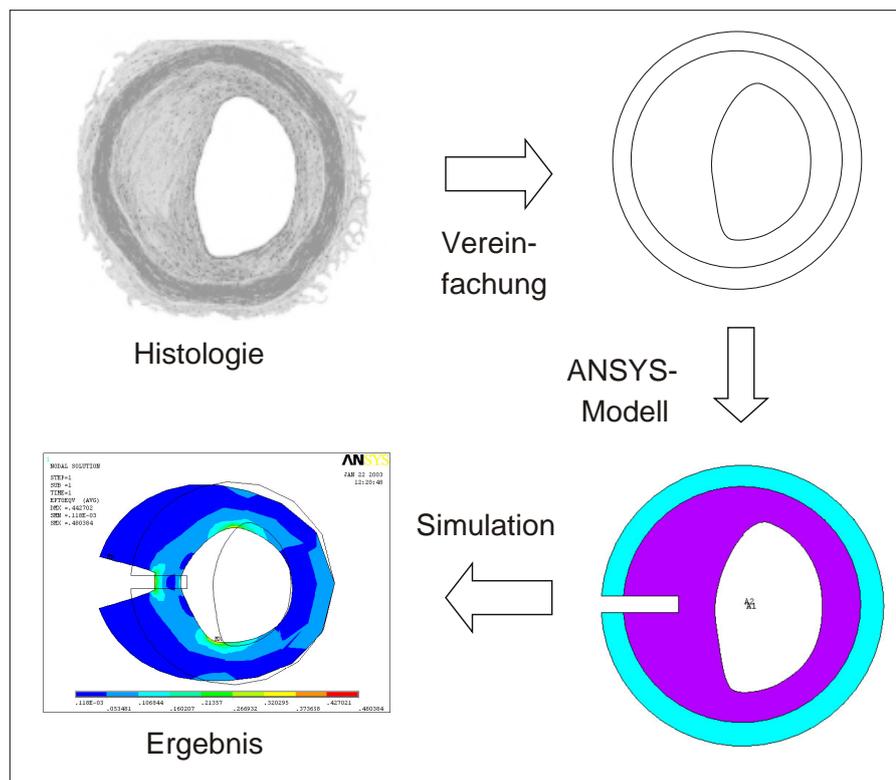
Um die FEM-Rechnungen mit den Experimenten an den Arterien vergleichen zu können, wurde zunächst ein einfaches Modell zur Simulation nicht-pathologischer Arterien erstellt. In den Experimenten wurden Schnittlängen von maximal 2-3cm gewählt (s. Kap.3). Da sich der Durchmesser und die Dicke der Gefäßwand der Arterien innerhalb dieser Länge kaum ändert, kann das Problem auf ein 2-dimensionales Modell reduziert werden. Es wird zunächst ein ringförmiges Modell verwendet mit homogenen und isotropen Materialeigenschaften. Angegeben werden das E-Modul und die Poissonzahl, die die Kompressibilität des Materials angibt. Bei einer Poissonzahl von 0,5 findet man vollständig inkompressibles Material vor. Für die FEM-Simulationen wurde die Poissonzahl auf 0,4999 gesetzt, da arterielles Gewebe als nahezu inkompressibel gilt. Das Modell wird an einem oder mehreren Knotenpunkten „festgehalten“ und ein Druck zwischen 80 und 200mmHg wird auf die Innenseite (im zweidimensionalen Modell auf die innere Linie) in radiärer Richtung nach außen appliziert. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde sich zunächst auf ein



**Abbildung 2.6:** Geometrisches Modell zur Simulation einer nicht-pathologischen Arterie. Der Außendurchmesser des Rings beträgt 5mm, der Innendurchmesser 4mm, entsprechend einer Wandstärke von 0,5mm. Der Schnitt wird durch eine sogenannte Bool'sche Operation, die Subtraktion eines Rechtecks aus dem Ring, erzeugt. Anschließend erfolgt die Vernetzung durch die entsprechenden Elemente. Die Pfeile deuten die Applikation des Drucks auf die Innenseite bzw. die innere Linie des Modells an.

lineares Material-Modell (E-Modul ist konstant) beschränkt. Die Implementation eines nichtlinearen Materialmodells ist Thema zukünftiger Forschungsarbeiten.

### Arterien mit Stenosen



**Abbildung 2.7:** Arbeitsschritte der Modellgenerierung für eine Arterie mit Stenose. Ausgangspunkt ist hier eine histologische Darstellung. Intravaskuläre Ultraschall- oder OCT-Bilder könnten ebenso verwendet werden.

Das Modell einer Arterie mit Stenose wird hier ebenfalls zunächst auf zwei Dimensionen reduziert. Für die Erstellung der Geometrie wird das Bild einer histologisch aufbereiteten Arterie verwendet. Sowohl in solchen Bildern als auch in Aufnahmen, die mit Hilfe von intravaskulärem Ultraschall oder intravaskulärer OCT<sup>1</sup> gewonnen wurden, können in vielen Fällen die Grenzen der verschiedenen Gewebestrukturen wie z.B. die einzelnen Gewebsschichten oder Plaque gut differenziert werden.

<sup>1</sup>Optical Coherence Tomography = Optische Kohärenz Tomografie (s.Kap.4)

Mit Hilfe eines Grafikprogramms wird das Bild des Arterienquerschnitts durch Konturerkennung in ein Linienmodell umgewandelt. Anschließend wird es in ein für die Softwareumgebung ANSYS lesbares Format konvertiert. ANSYS verwendet hierfür das internationale Standardformat IGES. Die unterschiedlich eingefärbten Bereiche können jetzt den Flächen im Modell zugeordnet und mit unterschiedlichen Materialeigenschaften belegt werden.

Anschließend erfolgt die typische Vernetzung des Modells, die Applikation der Lasten (in diesem Fall des Drucks) und die abschließende Berechnung und Darstellung der Ergebnisse.

Abbildung 2.7 veranschaulicht noch einmal die einzelnen Schritte, die bei der Generierung des Arterienmodells aus einer Histologie durchgeführt werden müssen.

### 2.2.2 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt zunächst graphisch. ANSYS berechnet die Verschiebung der einzelnen Knotenpunkte und die daraus resultierenden Spannungen. Als grafische Ausgabe kann die Spannung in einer Raumrichtung oder als sogenannte *von Mises Spannung*  $\sigma_V$  gewählt werden. Die von Mises Spannung ist eine äquivalente Vergleichsspannung, die sich aus den richtungsabhängigen Einzelspannungen folgendermaßen zusammensetzt:

$$(2.9) \quad \sigma_V = \frac{1}{\sqrt{2}} [(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_1 - \sigma_3)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2]^{1/2}.$$

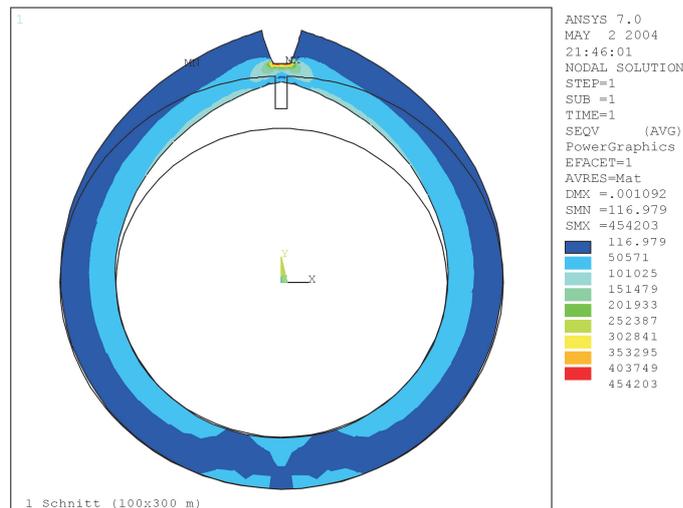
Die Indizes 1-3 stehen hier für die drei Raumrichtungen. In zwei Dimensionen reduziert sich die Gleichung zu:

$$(2.10) \quad \sigma_V = (\sigma_1^2 + \sigma_2^2 - \sigma_1\sigma_2)^{1/2}.$$

Die Bruchgrenze für die von Mises Spannung wird der Bruchspannung  $\sigma_Y$  gleichgesetzt die man aus uniaxialen Belastungstests erhält. D.h., wenn  $\sigma_V = \sigma_Y$  wird dies als Bruch bzw. Zerreißen des Materials gewertet.

Die Spannung wird in der grafischen Auswertung durch das Programm farbkodiert ausgegeben. Im Gegensatz dazu wird die Verschiebung bzw. Verformung des Modells direkt im

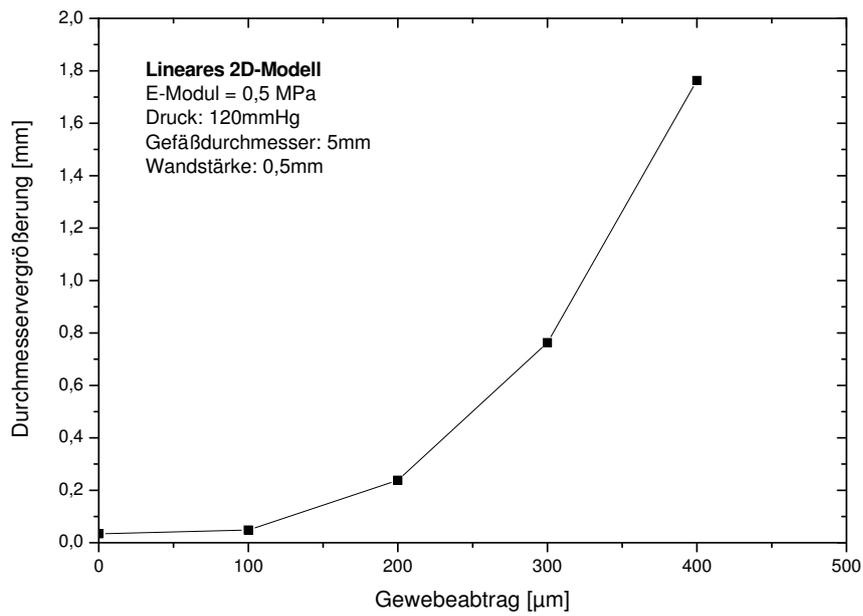
kartesischen Koordinatensystem angezeigt. Als Vergleich kann die ursprüngliche Geometrie des Modells mit ausgegeben werden. Die maximale Verschiebung DMX der Knotenpunkte entspricht im Arterienmodell der Vergrößerung des Durchmessers. Abbildung 2.8 zeigt die grafische Darstellung einer ANSYS-Lösung am Beispiel eines zweidimensionalen Arterienmodells.



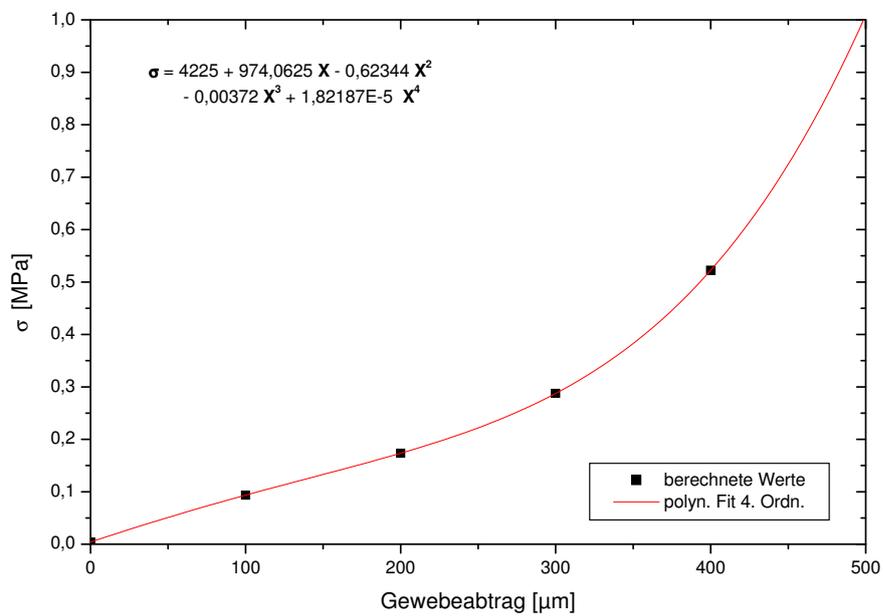
**Abbildung 2.8:** Beispiel für die grafische Darstellung einer ANSYS Lösung. Die auftretenden Spannungen (hier als *von Mises Spannung* ausgegeben) sind farblich codiert. DMX gibt die maximale Knotenverschiebung, SMN die minimal und SMX die maximal auftretende Spannung an. Die ursprüngliche Form des Modells ist als Umriss dargestellt.

### Einfluss der Abtragtiefe auf den Arterienradius

Anhand des Modells wurde die Durchmessererweiterung abhängig von der Abtragtiefe sowie die auftretenden Spannungen berechnet. Abbildung 2.9 zeigt zunächst die Durchmessererweiterung abhängig vom Gewebeabtrag. Die maximal auftretende Spannung ebenfalls abhängig vom Gewebeabtrag ist in Abbildung 2.10 dargestellt. Um eine Aussage über den maximal möglichen Gewebeabtrag machen zu können, ohne die Bruchgrenze des Materials zu überschreiten, wurde an die Messwerte eine polynomiale Kurve angelegt. Aus der Extrapolation der Kurve bis hin zum vollständigen Abtrag der Gefäßwand ist zu erkennen, dass die maximal auftretende Spannung unter 1MPa bleibt.

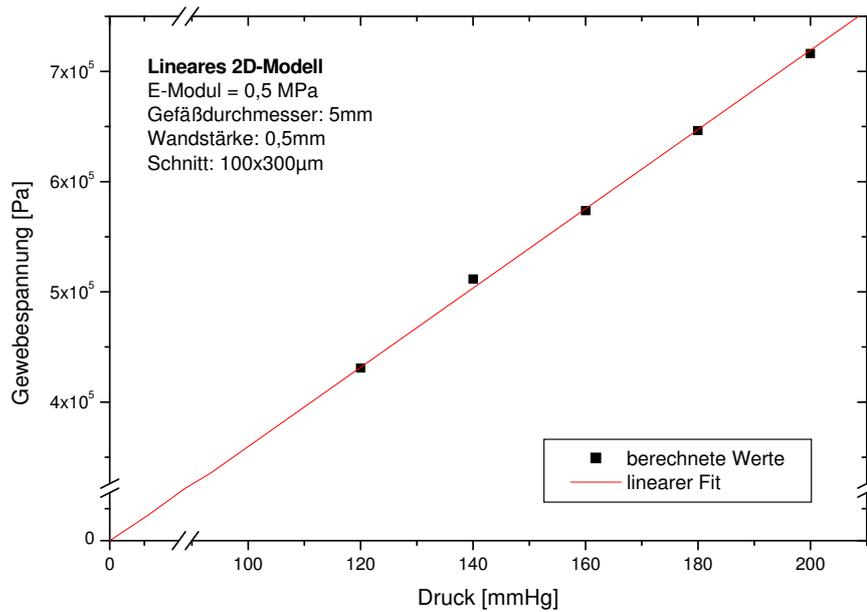


**Abbildung 2.9:** Durchmesservergrößerung abhängig vom Gewebeabtrag für das lineare Materialmodell.



**Abbildung 2.10:** Maximal auftretende Spannung abhängig vom Gewebeabtrag für das lineare Materialmodell bei einem Druck von 120mmHg.

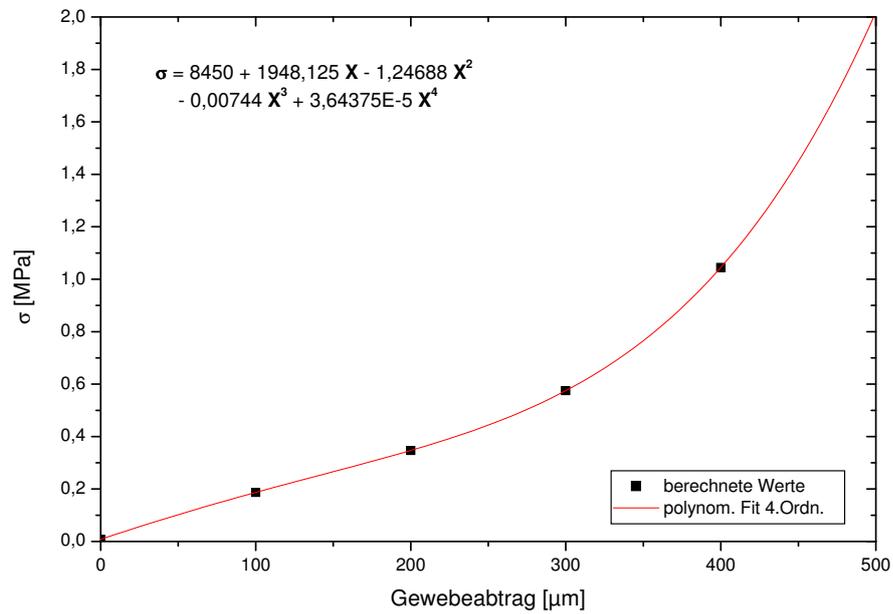
Eine weitere Frage, die zur Bewertung des ELAN-Verfahrens beantwortet werden muss, ist die Frage nach dem maximalen Druck, dem eine in ihrer Dicke reduzierte Gefäßwand standhält. Der Plot in Abbildung 2.11 zeigt die maximale Spannung im Gewebe abhängig vom applizierten Druck, die erwartungsgemäß linear verläuft. Die Spannung abhängig vom Gewebeabtrag kann damit für höhere Drücke berechnet werden. Für einen Druck von 200mmHg zeigt dies Abbildung 2.12.



**Abbildung 2.11:** Maximale Spannung im Gewebe abhängig vom applizierten Druck.

### Einfluss von Schnittbreite und -anzahl

Für eine Abtragtiefe von  $300\mu\text{m}$  wurden Schnitt- bzw. Abtragbreiten von  $100\text{--}850\mu\text{m}$  simuliert wie sie auch später in den Experimenten verwendet wurden. Daneben erfolgte die Analyse der Auswirkung mehrerer Schnitte auf die Verformung des Gefäßes. Abbildung 2.13 zeigt jeweils das verformte und das ursprüngliche Modell sowie die auftretenden Spannungen, die in Tabelle 2.2 zusammengefasst sind. Auffällig ist die Unabhängigkeit der Gefäßexpansion von der Abtragbreite. Auch die Vergrößerung der Fläche ist bei breiteren Schnitten gering. Die maximalen Spannungswerte treten bei kleinen Abtragbreiten im Wesentlichen in den Randzonen und am Schnittboden auf. Im Fall großer Abtragbrei-

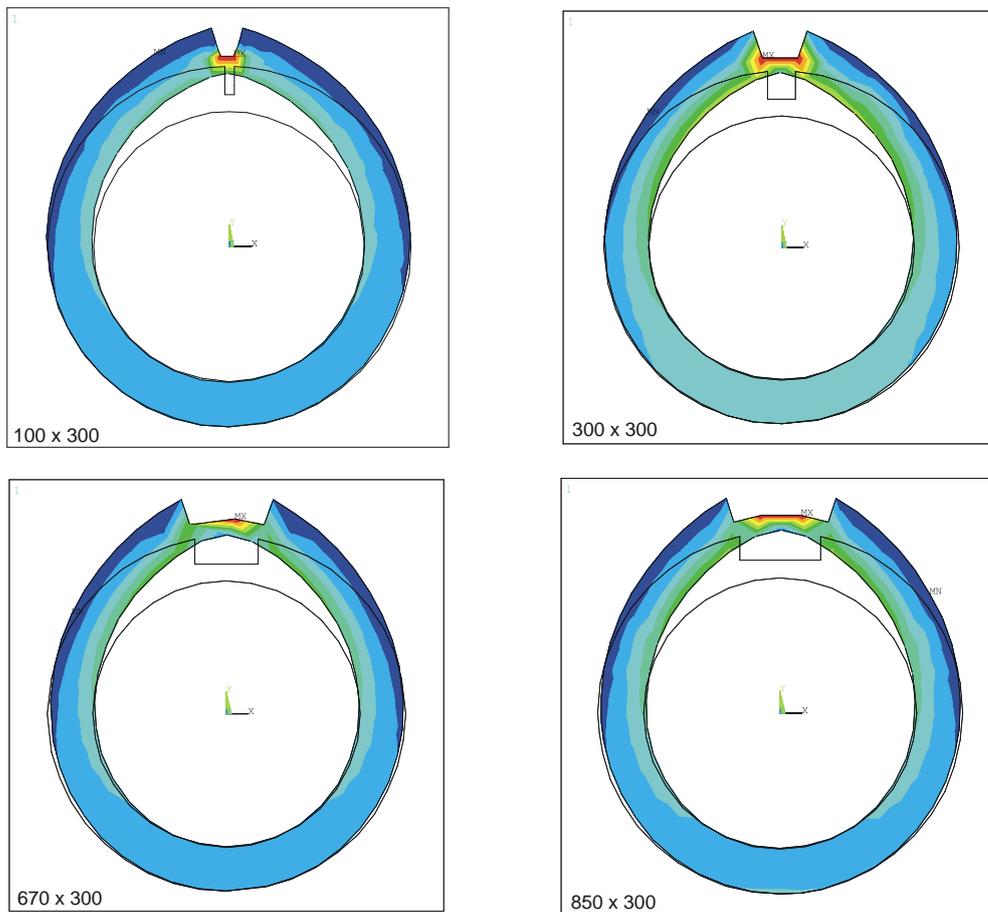


**Abbildung 2.12:** Maximal auftretende Spannung abhängig vom Gewebeabtrag für das lineare Materialmodell bei einem Druck von 200mmHg.

Abtragbreite [ $\mu\text{m}$ ]	max. Spannung [MPa]	Expansion [mm]
100	0,29	1,1
300	0,19	1,2
670	0,26	1,2
850	0,23	1,2

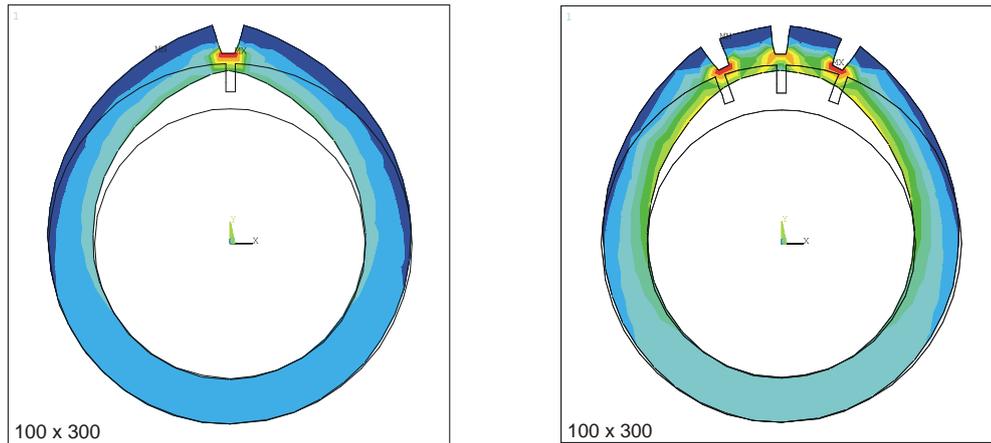
**Tabelle 2.2:** Maximale Spannung und Gefäßexpansion in Bezug auf den Durchmesser abhängig von der Abtragbreite

ten sind die maximalen Spannungswerte nur im Zentrum des Schnittbodens lokalisiert.



**Abbildung 2.13:** Variation der Schnittbreite für eine Abtragtiefe von  $300\mu\text{m}$ . In den Graphen ist die Abtragbreite  $\cdot$  Abtragtiefe in  $\mu\text{m}$  angegeben.

Neben Abtragbreite und Abtragtiefe ist durch die Präzision des Lasers auch die Applikation mehrerer eng benachbarter Schnitte möglich. Die Auswirkungen mehrerer Schnitte werden hier zunächst qualitativ mit der Applikation eines Schnittes gleicher Tiefe verglichen. Abbildung 2.14 zeigt die Ergebnisse der Simulationen dazu. Während die Durchmesservergrößerung für die Applikation dreier Schnitte identisch mit der Erweiterung für die Applikation eines Schnittes ist, zeigt die Simulation für drei Schnitte eine nicht unerhebliche Vergrößerung in der Fläche, die in der Praxis gleichbedeutend mit einer Steigerung des Blutflusses wäre.



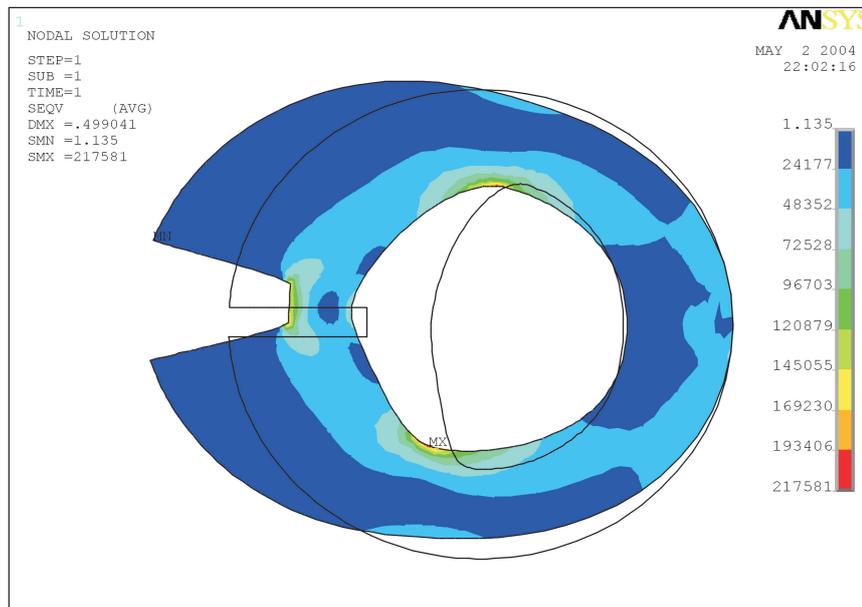
**Abbildung 2.14:** Variation der Schnittanzahl für eine Abtragtiefe von  $300\mu\text{m}$ . In den Graphen ist die Schnittbreite  $\cdot$  Abtragtiefe in  $\mu\text{m}$  angegeben.

### Arterien mit Stenosen

Die Simulation von Arterien mit Stenosen erfolgte im Rahmen dieser Arbeit nur exemplarisch. Aufgrund des relativ hohen Aufwands zur Erstellung des Modells soll in den zukünftigen Arbeiten zu diesem Thema zunächst die Modellgenierung aus dem zur Verfügung stehendem Bildmaterial automatisiert werden.

Die aus der Histologie gewonnene Geometrie der Arterie wurde zunächst wie oben beschrieben grafisch verarbeitet, in die ANSYS-Umgebung implementiert und dort so formatiert, dass ein für die Simulationen geeignetes geometrisches Modell entstand. Die histologisch differenzierbaren Flächen wurden entsprechend in das Modell überführt und jeweils mit unterschiedlichen Materialeigenschaften belegt. In diesem Fall wurde die Arterie in zwei Bereiche eingeteilt. Die Stenose wurde dabei mit einem E-Modul von  $0,25\text{ MPa}$  und das übrige Gewebe wie in den vorherigen Rechnungen mit einem E-Modul von  $0,5\text{ MPa}$  belegt. Die innere Schicht der Arterie wurde mit dem gleichen E-Modul wie die Stenose versehen, da in der Histologie keine großen Unterschiede erkennbar waren, was aber sicherlich eine Simplifizierung des Modells darstellt. Angenommen wurde ferner, dass die Stenose aus einem instabileren Material besteht als das übrige Gewebe, was sich im gewählten E-Modul widerspiegelt. Wie in den übrigen Rechnungen wurde ein Druck von  $120\text{ mmHg}$  appliziert und die Verformung und Spannungsverteilung berechnet. Abbildung

2.15 zeigt das Ergebnis.



**Abbildung 2.15:** Verformung und Spannungsverteilung einer Arterie mit Stenose.

Die grafische Auswertung zeigt eine signifikante Verformung des Modells, die mit einer deutlichen Vergrößerung der inneren Fläche, die das Lumen des Gefäßes darstellt, einhergeht. Die maximalen Spannungen treten wie in den vorherigen Rechnungen vor allem im Bereich des Schnittbodens auf. Allerdings sind auch im Bereich der „Schultern“ des Plaques (rote bzw. dunkle Bereiche an der oberen und unteren Grenze des Lumens) Spannungsmaxiam erkennbar.

Die durch das Modell gegebenen Maße müssen noch skaliert werden, um sie mit den vorangegangenen Berechnungen vergleichen zu können. Wird ein Außendurchmesser des Gefäßes von 5mm zu Grunde gelegt, so ergeben sich die in Tabelle 2.3 aufgelisteten Werte.

## 2.3 Diskussion

Die analytischen und numerischen Betrachtungen zeigen, dass eine Lumenvergrößerung durch Gewebeabtrag der Gefäßwand prinzipiell möglich ist. Die Expansion der pathologischen Gefäße mit Stenose fiel in der Simulation deutlich größer aus als für nicht-

Außendurchmesser	5mm
minimale Wandstärke	1,06mm
maximale Wandstärke	1,99mm
Abtragtiefe	1,4mm
Abtragbreite	0,32mm
verbleibende Wandstärke	0,6mm
Steigerung Innendurchmesser	0,8mm (42%)
Lumenerweiterung	ca.40%
max.Spannung	0,218 MPa

**Tabelle 2.3:** Geometrische Daten und berechnete Werte aus der Simulation für das Modell einer Arterie mit Stenose.

pathologische Arterien. Die Variation der Ablationsbreite liefert in der Simulation keine signifikanten Unterschiede im Expansionsverhalten (Abb. 2.13 und Tabelle 2.2). Eine Erklärung für dieses Verhalten liegt noch nicht vor. Die Applikation mehrerer Schnitte lieferte bei ebenfalls identischem Durchmesser im Vergleich zur Applikation eines Schnittes eine erkennbare Flächen- bzw. Lumenvergrößerung (Abb. 2.14). Auch hierfür steht eine vollständige Erklärung des Effektes noch aus.

Die maximal auftretenden Spannungen, extrapoliert bis zu einem vollständigen Gewebeabtrag der Gefäßwand, blieben für einen Druck von 120mmHg mit 1MPa unter der von Valenta angegebenen Bruchgrenze von 1,1-1,4MPa (Abb. 2.10). Für einen Druck von 200mmHg wird diese Grenze in der Simulation bei einer verbleibenden Wandstärke von ca.  $90\mu m$  erreicht (Abb. 2.12), womit dieser Wert etwas höher liegt als der in der analytischen Betrachtung ermittelten von ca.  $13\mu m$ .

Aufgrund des einfachen Modells mit linearen Materialeigenschaften sind die erhaltenen Werte im Experiment und durch eine schrittweise Optimierung des Modells zu überprüfen. Der Vergleich zwischen Experiment und Simulation erfolgt in Abschnitt 3.3.3.

# 3 Experimentelle Untersuchungen zur Laserbearbeitung von Arterien

In diesem Kapitel werden die experimentellen Untersuchungen zur Laserbearbeitung von arteriellen Gefäßen bzw. arteriellem Gewebe mittels UV-Photoablation dargestellt. Zunächst wird kurz auf die Grundlagen der UV-Photablation eingegangen. Anschließend erfolgt die detaillierte Beschreibung der experimentellen Methoden und der Ergebnisse. Abschließend werden diese diskutiert und mit den numerischen Simulationen aus Kapitel 2 verglichen.

## 3.1 Laser-Gewebeabtrag mittels UV-Photoablation

### 3.1.1 Grundlagen

Der Begriff der UV-Photoablation geht auf den Anfang der 80er Jahre zurück, als Srinivasan et al. erstmalig beschrieben, wie sie organische Polymere mit Hilfe von ultravioletter Excimerstrahlung bearbeiten konnten, [SRI 82]. Durch die hohe Absorption der Strahlung im Material war das Ätzen von Strukturen im sub-Mikrometerbereich in die organische Matrix möglich. Dieser als „*ablative Photodekomposition*“ bezeichnete Abtragprozess wurde zunächst durch ein direktes Aufbrechen der Molekülbindungen erklärt, initiiert durch die Absorption der energiereichen UV-Photonen. Im Verlauf der Jahre wurde eine Reihe von Modellen zur theoretischen Erklärung des Abtragprozesses erstellt, die hier kurz angeschnitten aber nicht im Detail wiedergegeben werden sollen. Im Vordergrund der Erklärungsversuche stand im Wesentlichen die Frage, ob die UV-Photoablation eher als photochemischer oder als photothermischer Prozess zu verstehen ist.

Die Interpretation als photochemischer Prozess geht zunächst davon aus, dass die Energie der absorbierten UV-Photonen in eine elektronische Anregung der Polymermoleküle transferiert wird, die zu einer Dissoziation der Polymere in Monomere mündet. Da die Monomere wesentlich mehr Volumen beanspruchen als die Polymere, kommt es in der Wechselwirkungszone zu einem Druckanstieg, der groß genug ist, um das Material explosionsartig zu entfernen. Dazu muss die Dissoziationsrate die Rekombinationsrate der angeregten Moleküle übersteigen, was bei einer bestimmten Schwellintensität der Laserstrahlung der Fall ist, [SRI 83], [SRI 86], [SRI 87], [PAL 89], [GUO 91].

Neben der photochemischen Interpretation wurde auch versucht, den Gewebeabtrag als rein photothermischen Prozess zu erklären. Hierbei wird davon ausgegangen, dass die durch die Absorption der Photonen angeregten Moleküle in höhere Vibrationsniveaus des Grundzustandes konvertieren. Durch einen raschen strahlungslosen Zerfall wird die Vibrationsenergie in Wärme umgewandelt. Diese Aufheizung bewirkt ein Aufbrechen (Pyrolyse) der schwächsten Polymerbindungen, [AND 83], [DIJ 87], [FUR 90], [CAI 92].

Gegen das rein thermische Ablationsmodell sprechen eine Reihe von experimentellen Beobachtungen und auch theoretische Überlegungen. Beispielsweise wurde in cornealem Gewebe die Nekrosezone nach Abtrag mit dem ArF-Excimerlaser zu unter  $1\mu\text{m}$  bestimmt, entgegen der Erwartung, dass die Nekrosezone bei rein photothermischem Abtrag in der Größe der optischen Eindringtiefe der Laserstrahlung, also etwa  $3,7\mu\text{m}$ , sein sollte, [PUL 85]. Ferner wurden in spektroskopischen Untersuchungen neben größeren Molekülfragmenten auch kleinere Bestandteile bis hin zu atomarem Kohlenstoff nachgewiesen, was sich mit den Modellen der Pyrolyse nicht vereinbaren lässt, [KOR 84], [FEL 87], [KER 88]. Des Weiteren konnte in zahlreichen Experimenten eine Änderung des Absorptionsverhaltens in der Wechselwirkungszone während des Abtrags festgestellt werden, die auf eine chemische Veränderung des Materials während der Einstrahldauer schließen lassen.

Diese chemische Veränderung wird in einer Erweiterung des Modells von Sauerbrey und Petit als Inkubationseffekt bezeichnet. Sauerbrey et al erreichen bereits mit ihrem Modell eine gute Übereinstimmung der theoretischen Vorhersagen mit den experimentellen Beobachtungen bei der Ablation, wie die Abhängigkeit der Abtragraten von der Energiedichte, indem sie den Strahlungstransport im Material bei sehr hohen Lichtintensitäten charakterisieren, [SAU 89], [PET 93]. Die Ablationstiefe  $d_{abl}$ , bis zu der Materialabtrag

stattfindet, lässt sich aus den Photonendichten ermitteln, da Materialabtrag lediglich bis zur der Tiefe stattfindet, in der die Photonendichte  $\Theta_0$  an der Probenoberfläche auf den Schwellwert  $\Theta_s$  abgefallen ist. Man erhält dann folgende Gleichung:

$$(3.1) \quad d_{abl} = \frac{1}{\rho\sigma_0} \ln \left[ \frac{e^{\sigma_0\Theta_0} - 1}{e^{\sigma_0\Theta_s} - 1} \right] = \frac{1}{\rho} (\Theta_0 - \Theta_s) + \frac{1}{\rho\sigma_0} \ln \left[ \frac{e^{\sigma_0\Theta_0} - 1}{e^{\sigma_0\Theta_s} - 1} \right]$$

Es bezeichnen:  $\rho$ : die Chromophorendichte

$\sigma_0$ : den Absorptionsquerschnitt für 1-Photonenabsorption

Die Gleichung geht für kleine Photonendichten ( $\sigma_0 F_0 \ll h\nu$ ) in den Grenzfall über, der auch als „Blow-off-Modell“ bezeichnet wird. Die Ablationstiefe lässt sich dann aus der Energiedichte  $F = h\nu\Theta$  und dem Absorptionskoeffizienten  $\alpha = \rho\sigma_0$  bestimmen:

$$(3.2) \quad d_{abl} \approx \frac{1}{\alpha} \ln \frac{F_0}{F_s}$$

Für große Energiedichten ( $\sigma_0\Theta_0 \gg 1$ ) wird die Abhängigkeit der Ablationstiefe von der Energiedichte linear:

$$(3.3) \quad d_{abl} \approx \frac{1}{h\nu\rho_0} (F_0 - F_s)$$

Inkubationseffekte gewinnen insbesondere bei sehr kurzen Wellenlängen ( $< 200\text{nm}$ ) an Bedeutung. Die Veränderung der Absorption während der Bestrahlung führt unter anderem dazu, dass sich bei der UV-Photoablation eine konstante Ablationsrate erst nach einigen Pulsen einstellt. Die zunehmende chemische Veränderung des Gewebes muss iterativ auf numerischem Wege berechnet werden.

Die Veränderung der Absorption während des Laserpulses ist auch eine mögliche Erklärung für die geringe Abtragsrate im cornealen Gewebe. Durch Absorption der UV-Photonen von den vorhandenen Chromophoren wie Kollagene und gelöste Salze werden durch Dissoziation mit hoher Quantenausbeute freie Radikale gebildet, die einen sehr

großen Absorptionsquerschnitt haben. Dadurch wächst die Absorption während des Laserpulses stark an und verschiebt sich zum kurzwelligeren Bereich hin [KIT 91]. Die Energie wird demnach in weitaus geringerer Tiefe als der Eindringtiefe, die durch die lineare Absorption gegeben ist, deponiert.

Abschließend lässt sich sagen, dass der Abtragprozess bei der UV-Photoablation als ein Mischprozess aus photochemischer und photothermischer Wechselwirkung gesehen werden muss, wie es beispielsweise in [GOR 85], [YEH 86] und [FRI 91] beschrieben wird.

### 3.1.2 UV-Photablation von arteriellem Gewebe

Die Laserbearbeitung von arteriellem Gewebe wurde in den achtziger Jahren dadurch motiviert, dass man großes Potential in der Behandlung arteriosklerotischer Gefäße, der so genannten Laserangioplastie, sah. Mit Hilfe der *Laserangioplastie* kann auf der Innenseite einer Stenose Gewebe abgetragen und somit der Verschluss des Gefäßes behandelt werden. Möglich ist dies, indem man die Laserstrahlung über eine Glasfaser und einen Katheter zur verengten Gefäßstelle führt und durch eine geeignete Optik auf das Gewebe appliziert. Bei der Wahl der Wellenlänge muss ein Kompromiss eingegangen werden, da die Transmission der Fasern im UV stark abfällt. Grundlagenuntersuchungen gibt es daher im UV-Bereich bis zu einer Wellenlänge von 249nm (KrF-Laser). Neben Experimenten zu Abtragsraten und thermischer Schädigung des umliegenden Gewebes wurden auch die auftretenden Drücke und die damit verbundenen Spannungen im Gewebe untersucht. Des Weiteren wurde die Transmission und die Zerstörschwellen der Glasfasern verschiedener Materialien gemessen, [WEL 85], [SIN 86], [SIN 87], [FUR 87], [CRO 88], [SOW 88], [ESE 89], [DRE 90], [ORA 93].

Weitere Forschungsinhalte waren die Nutzung der UV-induzierten Autofluoreszenz zur Unterscheidung von kalzifiziertem und normalem arteriellem Gewebe, [KIT 85], [DEC 87], [KEI 89]. Als Strahlquellen für die Laserangioplastie wurden in kommerziell erhältlichen Systemen meist Excimerlaser mit XeCl ( $\lambda = 308\text{nm}$ ) oder XeF ( $\lambda = 351\text{nm}$ ) als Lasermedium verwendet, [BER 03].

Da sich die Laserangioplastie im klinischen Alltag aus verschiedenen Gründen (s. Einleitung) nicht durchsetzen konnte, [AUT 95], und die physikalischen Prozesse weitgehend bekannt

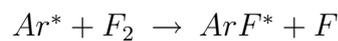
sind, wird auf diesem Gebiet allerdings nur noch wenig gearbeitet.

## 3.2 Experimentelle Methoden

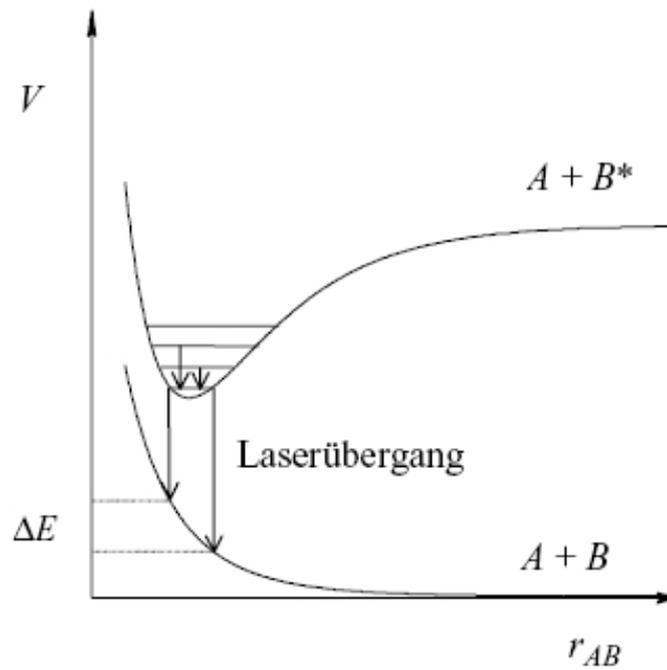
### 3.2.1 Laserstrahlquelle

Excimerlaser sind in der Industrie und Medizin mittlerweile weit verbreitet. Neben dem Einsatz in der Lithografie zur Herstellung von Halbleiterchips können sie zur Mikro- und Nanostrukturierung verschiedenster Materialien eingesetzt werden. Der ArF-Laser wird zudem zur Korrektur von Fehlsichtigkeiten des Auges eingesetzt, sowohl bei der PRK (Photorefraktive Keratektomie) als auch bei der LASIK (Laser in situ Keratomileusis).

Der Laserprozess wird in Excimerlasern durch eine gepulste Hochspannungsentladung gestartet. Durch die Hochspannung kommt es zur Anregung und Ionisation der Gasmoleküle und es werden durch unterschiedliche Reaktionskanäle Excimere (Excimer = excited dimer), d.h. angeregte zweiatomige Moleküle, gebildet. Für ArF-Laser sind dies im Wesentlichen die zwei folgenden:



Das angeregte Edelgasatom  $Ar^*$  ist sehr reaktiv und ähnelt chemisch einem Alkaliatom. Es kann sich daher für wenige ns mit dem Halogenatom  $F$  verbinden.  $M$  dient als Stoßpartner der Energie- und Impulserhaltung. Verwendung finden in der Praxis hauptsächlich Helium oder Neon. Der Laserübergang findet zwischen dem angeregten Dimerzustand  $Ar^+F^-(^2\Sigma)$  und dem  $ArF(^2\Sigma)$ -Zustand des in zwei Zustände aufgespaltenen Grundzustands statt. Die Emission erfolgt bei einer Wellenlänge von 193nm. Die Linienbreite beträgt ca. 1,5nm (siehe Abbildung 3.1), [KNE 99], [BAS 01]. Für die folgenden Experimente wurde ein kommerzielles Gerät der Firma TUI-Laser (Excistar S-500) verwendet. Die Spezifikationen des Gerätes sind in Tabelle 3.1 aufgelistet. Durch die stark reaktiven Eigenschaften des Fluors mit den Wänden der Laserröhre wird das Gas nach einiger Zeit unbrauchbar und die Gasfüllung muss ca. alle 2 Tage oder nach etwa 4.000.000 Pulsen ausgetauscht werden.



**Abbildung 3.1:** Potentialkurven eines Excimers. Das untere Laserniveau ist ein instabiler kurzlebiger Zustand, so dass die Inversionsbedingung stets erfüllt ist.

<b>Lasermedium</b>	ArF
<b>max. Energie</b>	8 mJ
<b>max. mittlere Leistung</b>	3,6 W
<b>max. Repetitionsrate</b>	500 Hz
<b>Pulsdauer</b>	10 ns
<b>Energie-Stabilität</b>	$\sigma < 2\%$
<b>Strahldurchmesser</b>	3 x 6 mm
<b>Strahldivergenz</b>	1 x 2 mrad

**Tabelle 3.1:** Laserspezifikationen TUI ExciStar S-500.  $\sigma$  bezeichnet die Standardabweichung.

### 3.2.2 Experimenteller Aufbau

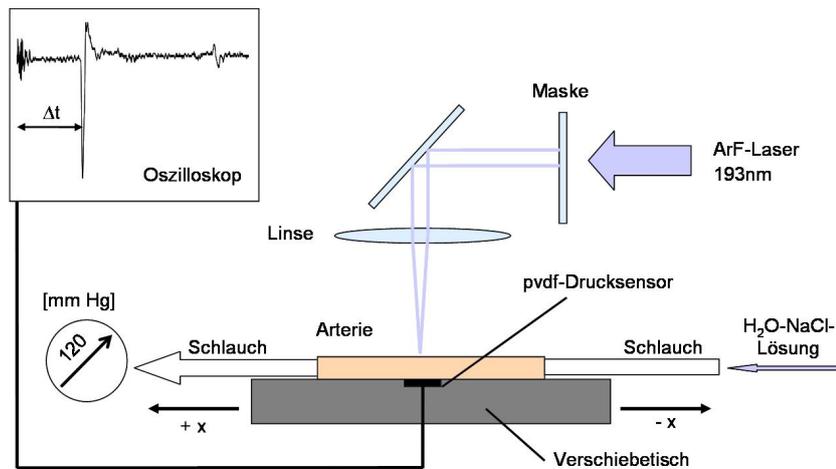


Abbildung 3.2: Aufbau zur Laserbearbeitung und Vermessung von Blutgefäßen.

Die Strahlung des ArF-Excimer-Lasers wird über eine Maske, einen Umlenkspiegel und eine Linse ( $f=90\text{mm}$ ) auf die zu bearbeitende Probe fokussiert. Die Probe befindet sich auf einer Kombination aus zwei Verschiebetischen, die von Schrittmotoren angetrieben werden und über zwei externe Steuerkarten der Firma *Isel* mit einem Rechner angesteuert werden können. Die Probe kann so in Strahlrichtung  $z$  und senkrecht dazu in  $x$ -Richtung verfahren werden. Das Abbildungsverhältnis  $m$  kann über die Entfernung der Maske zur Linse  $g$  und die Brennweite  $f$  eingestellt werden.

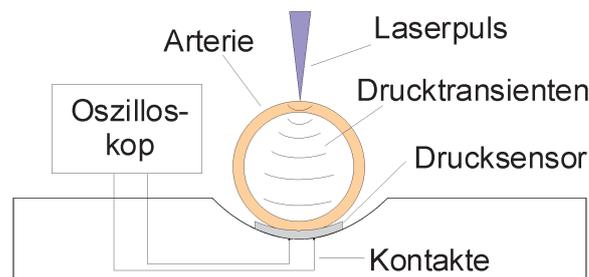
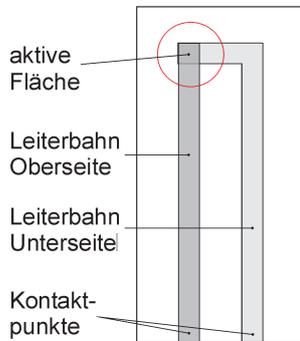


Abbildung 3.3: Messaufbau im Schnitt

Über die Synchronisation der Repetitionsrate mit der Verfahrensgeschwindigkeit in  $x$ -Richtung und der Spotgröße, die sich aus Maskengröße und Abbildungsmaßstab ergibt, kann der

Überlapp der Pulse gewählt werden. Als Masken wurden Aluminiumbleche mit runden und rechteckigen Öffnungen verschiedener Größe verwendet.



**Abbildung 3.4:** PVDF-Folie mit Leiterbahnen

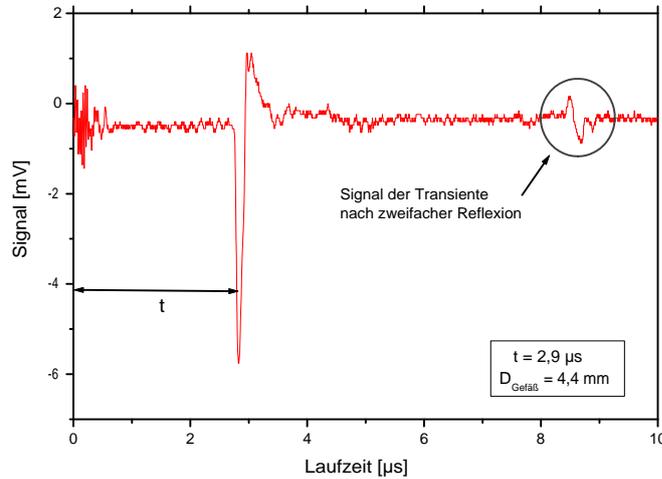
Da der Strahlquerschnitt des Excimerlasers rechteckig ist und in den Experimenten zunächst lineare Schnitte erzeugt wurden bietet sich die Verwendung rechteckförmiger Masken an. Die Größe wurde so gewählt, dass ein möglichst homogenes Strahlprofil entsteht, bei guter Ausnutzung des Strahldurchmessers und damit der zur Verfügung stehenden Pulsenergie. So ergeben sich Maskengrößen von  $5 \times 3$ ,  $5 \times 2$  und  $5 \times 1 \text{ mm}^2$  für den rechteckigen Querschnitt und respektive Maskendurchmesser zwischen 1 und 5 mm für einen runden Querschnitt. Bei entsprechender Wahl des Abbildungsverhältnis, d.h. der Spotgröße auf der Probe,

und der Einstellung der Pulsenergie über die Röhrenspannung des Lasers bzw. Verwendung eines Abschwächers ergibt sich die Energiedichte (Fluenz) auf der Probe, die in den Experimenten zwischen  $0,1$  und  $0,5 \text{ J/cm}^2$  lag. Eine Skizze des Aufbaus ist in Abbildung 3.2 dargestellt. Zur Messung des Arterienradius abhängig vom Laserabtrag befindet sich auf dem Probenhalter ein Drucksensor. Mit Hilfe des Drucksensors können die Laufzeiten der Drucktransienten bestimmt werden, die bei der Absorption der Laserstrahlung im Gewebe und durch die Ablation des Gewebes entstehen und nach Propagation durch die Arterie zeitverzögert am Drucksensor ankommen (siehe Abbildung 3.3). Die Messung laserinduzierter Drucktransienten kann neben der reinen Laufzeitbestimmung auch zur Charakterisierung des Abtragprozesses, Gewebsdifferenzierung und Bildgebung verwendet werden wie in [LOH 96], [OLM 97], [BRU 01], [OBE 01], [KRE 02] gezeigt wurde. Da die Schallgeschwindigkeit  $c$  im Gewebe und in der Flüssigkeit (Kochsalzlösung oder Blut) bekannt ist, kann über die Laufzeit der Drucktransiente  $\Delta t$  der Arterienradius  $D$  mit einer einfachen Formel

$$(3.4) \quad D = c \cdot \Delta t$$

berechnet werden. Die Schallgeschwindigkeit  $c$  kann für das arterielle Gewebe und die im Lumen befindliche Flüssigkeit in guter Näherung gleichgesetzt werden. Die Unterschiede in der Schallgeschwindigkeit sind für die zurückgelegten Strecken im mm-Bereich

vernachlässigbar. Ein Beispiel einer mit der Aparatur gemessenen Drucktransiente ist in Abbildung 3.5 zu sehen.



**Abbildung 3.5:** Beispiel einer gemessenen Drucktransiente.

Der Drucksensor wurde aus einer Aluminium beschichteten piezoelektrischen PVDF-Folie einer Dicke von  $9\mu\text{m}$  hergestellt. Mit einem gegen Lauge resistenten Lack werden Bahnen auf Vorder- und Rückseite der Folie geschrieben. Anschließend wird die Folie in Natronlauge gelegt, in der sich die Aluminiumschicht durch einen Ätzprozess auflöst. Die durch den Lack geschützten Areale bleiben als Leiterbahnen bestehen und bilden im Überlappungsbereich die aktive Fläche, die ca.  $1\text{mm}^2$  groß ist (siehe Abbildung 3.4). Die Folie wird anschließend mit Zweikomponentenkleber auf dem Probenhalter befestigt und mit einer Schutzschicht aus wasserfestem Klarlack versehen. Die Kontaktierung erfolgt über zwei Klemmen, die an ein abgeschirmtes koaxiales Kabel ( $50\Omega$ ) angeschlossen werden. Die Spannung wird hochohmig ( $1\text{M}\Omega$ ) mit einem Oszilloskop gemessen. Die Triggerung erfolgt über eine Photodiode am Umlenkspiegel. Hierzu wurde die blaue Fluoreszenz benutzt, die in der Beschichtung des dielektrischen Spiegels durch die ultravioletten Laserpulse angeregt wird.

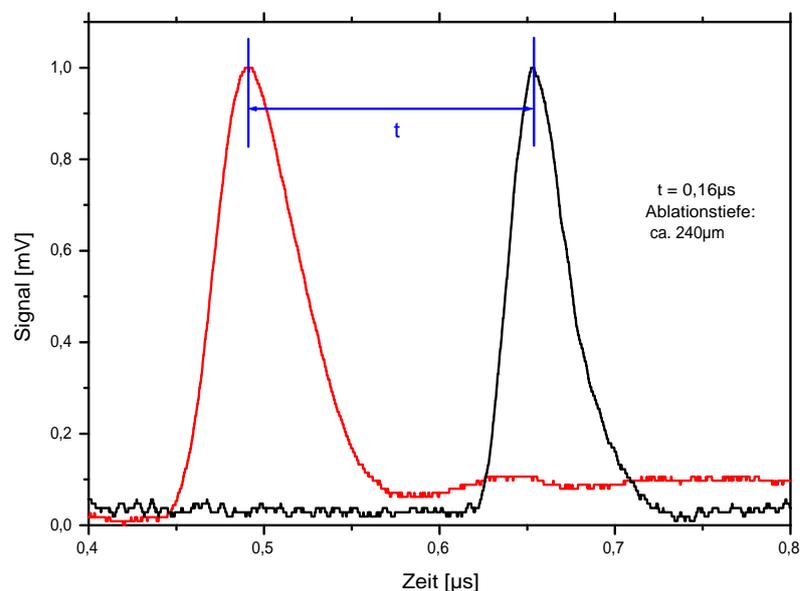
Um den Durchmesser der Gefäße während bzw. nach dem Gewebeabtrag messen zu können, wurde eine CCD-Kamera zur Beobachtung der Arterie installiert, so dass der Durchmesser in y-Richtung, d.h. senkrecht zur Strahlachse des Lasers und senkrecht zur Schnit-

tachse, mit einer Genauigkeit von etwa  $100\mu\text{m}$  bestimmt werden kann. Die Genauigkeit ergibt sich aus der Mess- bzw. Ablesegenauigkeit am Monitor und dem Vergrößerungsfaktor der Abbildung durch die CCD-Kamera.

### 3.3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Untersuchungen zur Laserbearbeitung arteriellen Gewebes dargestellt. Als Proben standen Arterien verschiedener anatomischer Herkunft zur Verfügung. Die Proben wurden spätestens 12 Stunden *post mortem* Tierkadavern entnommen und spätestens 1 Tag danach für die Messungen verwendet. Die Proben stammten meist von größeren Tieren, u.a. von Schafen, Schweinen und Pferden. Hauptsächlich wurden *Carotiden* (Halsschlagadern) verwendet.

#### 3.3.1 Grundlegende Untersuchungen zum Gewebeabtrag



**Abbildung 3.6:** Bestimmung des Gewebeabtrags durch Bestimmung von Laufzeitdifferenzen vor und nach der Laserbearbeitung.

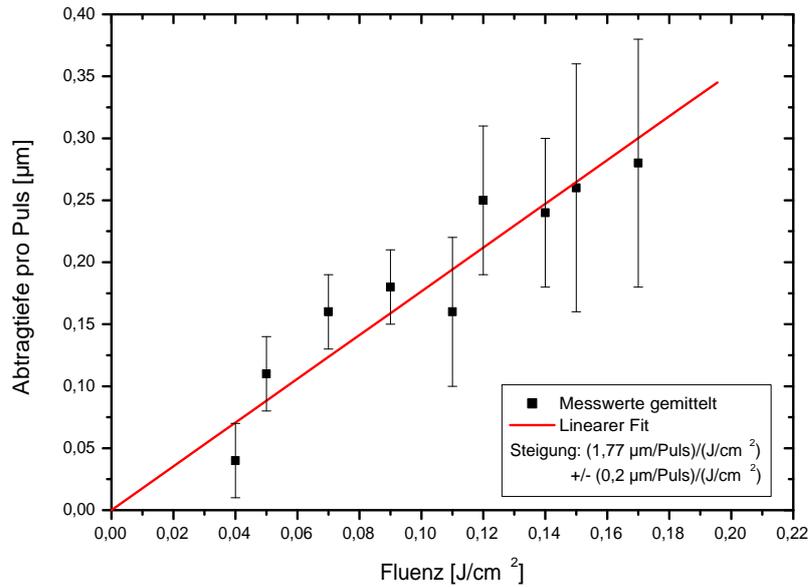
Zur Bestimmung der Abtragraten des arteriellen Gewebes abhängig von der Fluenz des Laserpulses wurden aus den Gefäßen Teile der Gefäßwand herauspräpariert und über dem Drucksensor plaziert. Zur akustischen Impedanzanpassung wurde Ultraschallgel verwendet. Vor dem Gewebeabtrag wurde die Dicke der Probe durch Laufzeitbestimmung der laserinduzierten akustischen Transienten bestimmt. Nach Applikation einer bestimmten Anzahl von Pulsen wurde ein zweites Mal gemessen und aus der Differenz der absolute Gewebeabtrag  $\Delta x$  ermittelt (Abbildung 3.6). Teilt man den absoluten Gewebeabtrag  $\Delta x$  durch die Anzahl der Pulse  $N$ , so erhält man den mittleren Abtrag  $\bar{x}$  pro Puls.

$$t_1 - t_2 = \Delta t \Rightarrow \Delta t \cdot c_{\text{Gewebe}} = \Delta x \Rightarrow \bar{x} = \Delta x / N$$

Es ergibt sich näherungsweise eine lineare Abhängigkeit der Abtragtiefe pro Puls von der Laserfluenz (siehe Abbildung 3.7). Je nach Probengröße wurden pro Fluenzwert an bis zu 4 unterschiedlichen Stellen auf der Probe Gewebe abgetragen. Um die Abhängigkeit von der Ablationstiefe<sup>1</sup> gering zu halten wurde die Anzahl der Pulse für höhere Energiedichten verringert, so dass man vergleichbare Abtragtiefen zwischen 24 und 90  $\mu\text{m}$  erhält. Für Energiedichten zwischen 0,04 und 0,09  $\text{J}/\text{cm}^2$  wurde die Anzahl der Pulse zu  $N = 500$ , zwischen 0,11 und 0,14  $\text{J}/\text{cm}^2$  zu  $N = 250$  und zwischen 0,15 und 0,17  $\text{J}/\text{cm}^2$  zu  $N = 150$  gewählt. Die Steigung der Ausgleichsgeraden ergibt eine Abhängigkeit des Abtrags von der Fluenz von  $\frac{1,77\mu\text{m}}{\text{Puls}} / \frac{\text{J}}{\text{cm}^2}$ . Im Vergleich zu vorigen Messungen bei fester Fluenz liegt dieser Wert etwas höher. Bei einer Fluenz 0,5  $\text{J}/\text{cm}^2$  lagen die Werte bei vergleichbaren Messbedingungen zwischen 0,4 und 0,6  $\mu\text{m}/\text{Puls}$ , bei einer Fluenz von 1  $\text{J}/\text{cm}^2$  zwischen 0,7 und 1,3  $\mu\text{m}/\text{Puls}$ . Diese Messungen wurden allerdings bei einer Repetitionsrate von 300Hz durchgeführt, während die Messwerte aus Abbildung 3.7 bei 100Hz Repetitionsrate gemessen wurden, entsprechend der jeweils zur Behandlung der Arterien verwendeten Repetitionsrate. Eine Abhängigkeit des Abtrags von der Repetitionsrate konnte auch in Voruntersuchungen an Modellschichten festgestellt werden. Zudem ist eine starke Streuung der Messwerte erkennbar, die auf die unterschiedliche Beschaffenheit der Proben und Inhomogenitäten innerhalb eines Präparats zurückzuführen sind.

Zur Messung der Transienten wurde die Intensität der Laserpulse soweit abgeschwächt, dass kein oder lediglich minimal Gewebe abgetragen wird bei gleichzeitig ausreichendem

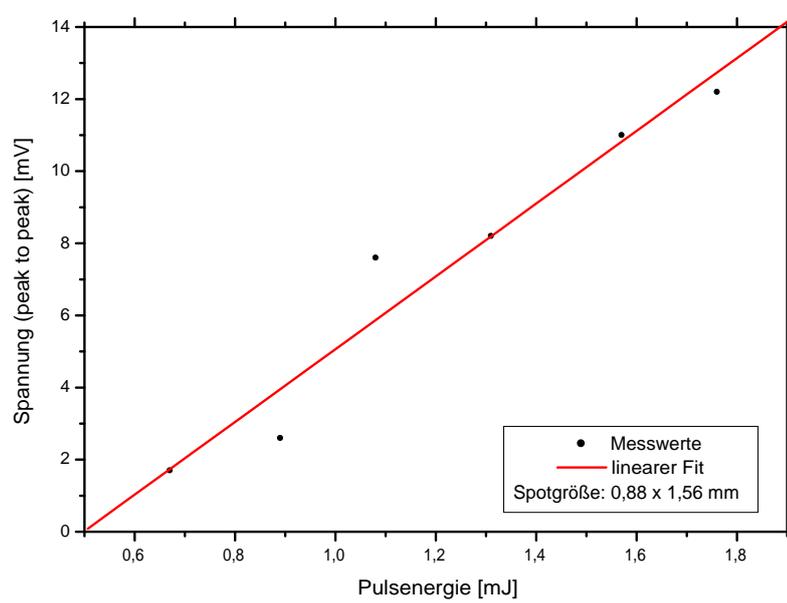
<sup>1</sup>Mit zunehmender Ablationstiefe erhält man zum einen Beugungsverluste an den Lochrändern und zum anderen Probleme mit den Ablationsprodukten, die unter Umständen im Loch verbleiben.



**Abbildung 3.7:** Abtragtiefe abhängig von der Laserfluenz.

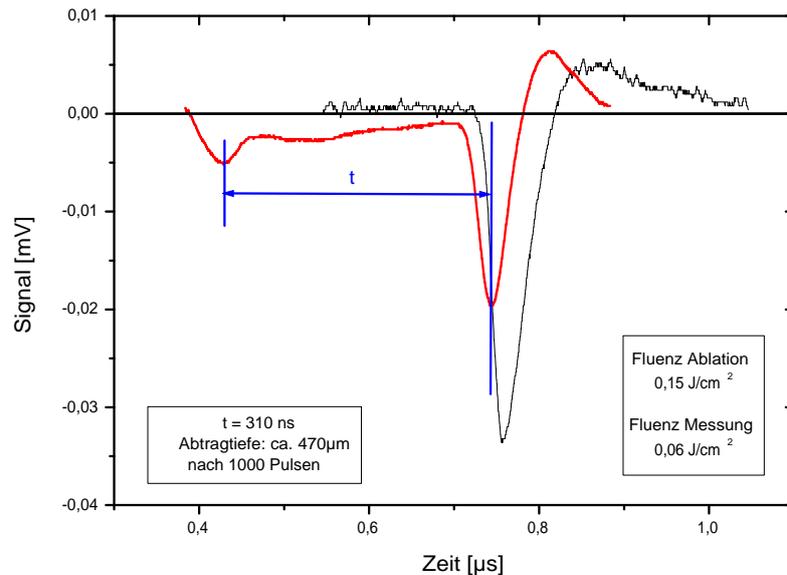
Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Die Empfindlichkeit des Detektors abhängig von der Pulsenergie zeigt der Graph in Abbildung 3.8.

Bei Ablation von Gewebe, das unter Spannung steht, ergibt sich das Problem, dass sich die absolute Laufzeit der Transienten ändert. Wird Gewebe von der Oberfläche eines Gefäßes, das unter Druck steht, entfernt, so vergrößert sich sein Durchmesser. Dieser Messfehler kann vermieden werden, indem man als Referenz die Laufzeit von der Oberfläche des Gefäßes simultan zur Messung der Laufzeit vom Schnitt-/Lochboden misst. Dies soll die Zeichnung in Abbildung 3.10 verdeutlichen. Zur Induzierung der Drucktransienten wird dazu ein größerer Spotdurchmesser als zum Gewebeabtrag verwendet. Der Laserpuls überlappt die Schnitt- bzw. Lochbreite. Aufgrund der sehr viel höheren Ausbreitungsgeschwindigkeit des Lichtes gegenüber der des Schalls im Gewebe werden die Drucktransienten durch den auftreffenden Laserpuls praktisch *simultan* an der Oberfläche des Gefäßes und am Grund des Schnittes oder Loches induziert. Die Differenz der Laufzeit ergibt wiederum den absoluten Gewebeabtrag. Als systematischer Messfehler tritt bei diesem Verfahren eine Verkürzung der Laufzeiten des Referenzsignals von der



**Abbildung 3.8:** Empfindlichkeit des Drucksensors. „Peak to Peak“-Spannung der bipolaren Transienten in Abhängigkeit der Pulsenergie bei fester Spotgröße.

Gefäßoberfläche auf, da nicht senkrecht über dem Detektor, sondern etwas seitlich davon gemessen wird. Geht man von einem runden Querschnitt der Gefäße aus, lässt sich dieser Fehler näherungsweise mit der bekannten Schnitt-/Lochbreite bestimmen. Die Abbildungen 3.9 und 3.7 zeigen ein Beispiel gemessener Drucktransienten und die Abhängigkeit des Laserabtrags von der Fluenz.



**Abbildung 3.9:** Simultan erzeugte Transienten an der Oberfläche und am Schnitt-/Lochboden (rote Kurve), Messung vor dem Abtrag (schwarze Kurve).

### 3.3.2 Untersuchungen zur Gefäßweiterung nach Laserbearbeitung

Die Arterienproben werden zunächst vom Bindegewebe befreit und Abgänge kleinerer Arterien werden durch Nähte verschlossen. Anschließend werden die Proben mit Schläuchen verbunden und unter einen Druck zwischen 100 und 120 mmHg gesetzt. Die Proben liegen auf dem Probenhalter in einer Mulde, so dass sie seitlich nicht verrutschen können, aber dennoch die Möglichkeit haben, im Durchmesser zu expandieren. Die Schlauchansätze werden durch Klemmen am Probenhalter befestigt, um Bewegungen der Probe

beim Verfahren der Verschiebetische zu vermeiden. Zur verbesserten akustischen Impedanzanpassung wird zwischen Drucksensor und Probe eine dünne Schicht Ultraschallgel platziert.

Vor der Laserbearbeitung wird die Wandstärke der Gefäße mit einem Pachometer<sup>1</sup> (Typ Ophthasonic der Firma Teknar) oder rechnerisch bestimmt. Letzteres geschieht näherungsweise durch Messen der Arterienwandstärke bei 0mmHg und der Länge sowie dem Durchmesser der Arterie bei dem entsprechenden Druck von 100-120mmHg. Mit der Annahme, dass sich das Volumen der Arterienwand bei Ausdehnung durch den Druck nicht ändert, kann durch Gleichsetzen der Volumina ohne und mit Belastung die Wandstärke berechnet werden. Hierbei wird das Gefäß näherungsweise als Hohlzylinder mit konstantem Durchmesser über die Arterienlänge betrachtet.

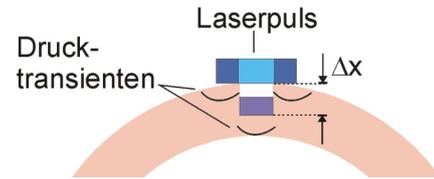


Abbildung 3.10:

Das Wandvolumen lässt sich aus dem Außenradius  $R$  und Innenradius  $r$  des Gefäßes und seiner Länge  $l$  berechnen:

$$(3.5) \quad V_{Wand} = \pi l (R^2 - r^2)$$

Mit den Indizes 0 für die Größen im unbelasteten Zustand und  $D$  für den durch Druck belasteten Zustand ergibt sich nach Gleichsetzen der Volumina  $V_0 = V_D$  und einigen Umformungen die nachstehende Formel für die Wandstärke  $t_D$  im belasteten Zustand:

$$(3.6) \quad t_D = R_D - \sqrt{R_D^2 - \frac{l_0}{l_D} (2R_0 t_0 - t_0^2)}$$

Im weiteren Verlauf der Messprozedur wird der Durchmesser des Gefäßes in Strahlrichtung durch die oben beschriebene Laufzeitbestimmung der Transienten bestimmt und senkrecht dazu anhand des Kamerabildes auf dem Monitor markiert. Durch Verfahren der Probe während der Applikation der Laserpulse werden Schnitte erzeugt. Das Steuerprogramm der Verschiebetische ist dabei so programmiert, dass der Tisch nach einer

<sup>1</sup>Ophthalmologisches Gerät zur Bestimmung der Hornhautdicke.

vorher definierten Anzahl von Verfahrenwiederholungen (Scans) an den Ausgangsort, die Mitte des Schnittes, zurückfährt, an dem wiederum der Durchmesser bestimmt wird. Abhängig von der Anzahl der Scans, dh. von der Schnitttiefe bzw. der verbleibenden Restwandstärke, erhält man den Durchmesser der Gefäße in Strahlrichtung. Senkrecht dazu wird der Durchmesser ebenfalls in Abständen von einigen Scans am Monitor durch Ausmessen bestimmt.

Je nach Beschaffenheit der Gefäße wie Form, Länge, Durchmesser und Anzahl der Abgänge kleinerer Gefäße wurden 1-20 Schnitte pro Gefäß erzeugt. Dazu wurden die Arterien nach jedem Schnitt einige Grad um die eigene Achse gedreht. Durch die Flexibilität und Inhomogenität der Proben ist ihre Positionierung schwierig und nicht exakt reproduzierbar, so dass der absolute Durchmesser bei verschiedenen Schnitten einer Probe variiert. Die Abhängigkeit der Gefäßerweiterung von der Anzahl der Schnitte konnte deshalb lediglich an *einer* dafür geeigneten Probe mit Gewissheit nachgewiesen werden.

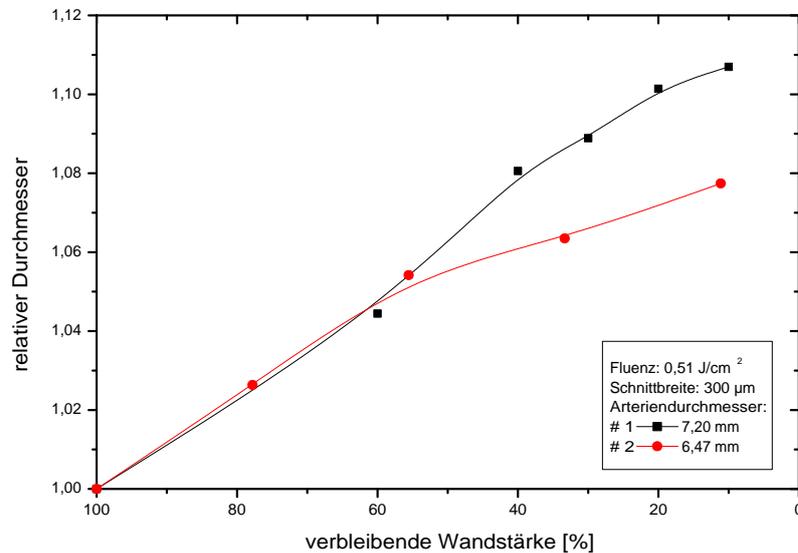
Wie oben beschrieben sind die Abtragraten von Probe zu Probe verschieden. Die Bestimmung der Abtragtiefe bzw. der verbleibenden Wandstärke während der Messungen ist deshalb schwierig. Die Messung der verbleibenden Wandstärke im Schnitt mit Hilfe des Pachometers ist nicht möglich, da die Messspitze deutlich breiter ist als die verwendeten Schnittbreiten. Die Messung der Laufzeitdifferenzen zwischen Schnittboden und Schnittkanten (Gefäßoberfläche) birgt ebenfalls einige Unsicherheiten. So ist bei tiefen Schnitten nicht klar, ob sich die in ihrer Dicke reduzierte Gefäßwand unter Druck im Schnitt nach oben wölbt. Ferner wurde auch einige Male die Verbreiterung des Schnittes mit zunehmenden Abtrag beobachtet, was ebenfalls zu einer Veränderung der Laufzeiten der laserinduzierten Transienten führt. Optische Verfahren wie die Optische Kohärenztomografie waren zum Zeitpunkt der Messungen nicht verfügbar. Um dennoch eine Abschätzung über das abgetragene Gewebe angeben zu können wurden die Gefäße am Ende der letzten Messung, d.h. des letzten Schnittes, perforiert. Es wurde also so lange gescannt, bis ein Loch in der Gefäßwand auftrat. Es kann davon ausgegangen werden, dass der ermittelte Tiefenabtrag, der zur Perforation der Gefäßwand führt, näherungsweise ihrer Wandstärke entspricht. Der Tiefenabtrag pro Scan ist nach dieser Messung bekannt und kann zur Berechnung der verbleibenden Wandstärke verwendet werden. Die These, dass die Gefäßwand perforiert, d.h. durgeschnitten, wird und nicht vorher durch

den Druck zerreißt, stützt sich auf folgende Beobachtungen und Überlegungen:

- Die Durchtrennung der Gefäßwand trat während der Laserablation immer in Form lokalisierte kleiner Löcher auf, während man bei einem Reißen des Gewebes in unmittelbarer Nähe das Auftreten weiterer Risse erwarten würde, da die Belastung für das umliegende Gewebe ansteigt.
- Untersuchungen unter dem Mikroskop zeigten, dass im Schnittboden kaum noch Gewebe vorhanden war, lediglich ein sehr dünner Rest der Gefäßwand.
- Die Abtragraten sind mit den ermittelten Abtragraten von arteriellem Gewebe konsistent.
- Die Gefäßwandstärke, bei der das Gewebe nach den theoretischen Überlegungen aus Kapitel 2 reißt, beträgt lediglich einige  $\mu\text{m}$ .

**Abhängigkeit des Gefäßdurchmessers vom Gewebeabtrag** Die Abbildungen 3.11, 3.12 und 3.13 zeigen die Abhängigkeit des Gefäßdurchmessers in Strahlrichtung vom Gewebeabtrag bzw. der verbleibenden Gefäßwandstärke, die aus der gemessenen oder berechneten Wandstärke und dem Gewebeabtrag pro Scan ermittelt wurde. Der Gefäßdurchmesser wurde auf den Gefäßdurchmesser vor der Laserbearbeitung normiert. In Abbildung 3.11 wurde jeweils 1 Schnitt pro Arterie erzeugt, in den Abbildungen 3.12 und 3.13 wurden mehrere Schnitte pro Gefäß erzeugt. Die Vergrößerung des Durchmessers steigt in allen Messungen erwartungsgemäß mit abnehmender Gefäßwandstärke an. Die maximale Durchmessergrößerung wurde bei einer Gefäßwandreduzierung auf 10% der ursprünglichen Dicke gemessen. Da bei dieser Messung bereits 2 Scans später eine Perforation der Gefäßwand auftrat, wurde in den weiteren Messungen die maximale Anzahl der Scans so gewählt, dass eine ungewollte Perforation ausgeschlossen werden konnte. Die Abbildungen 3.12 und 3.13 zeigen, dass die Durchmessergrößerung nicht nur von Gefäß zu Gefäß, sondern auch von Schnitt zu Schnitt variiert. Gründe hierfür werden in Abschnitt 3.3.3 aufgeführt. Abbildung 3.14 zeigt die Zusammenfassung der Messungen

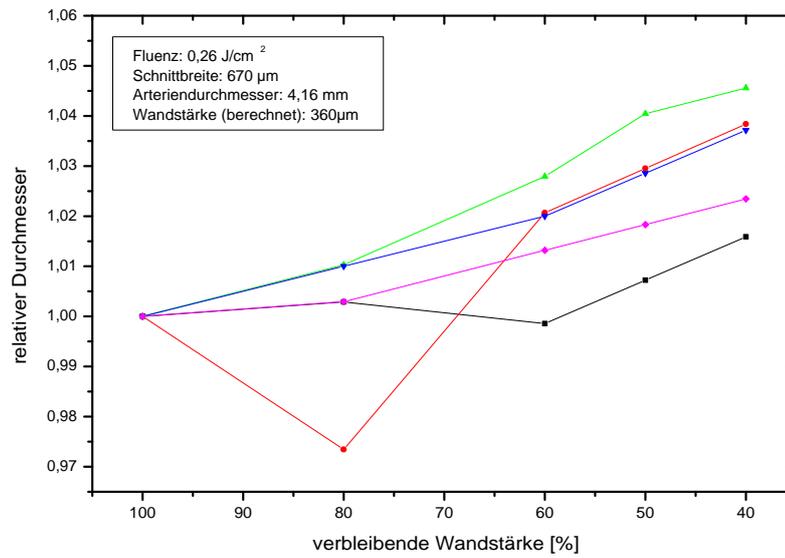
zur Gefäßerweiterung bei der Reduzierung der Wandstärke auf 50% der ursprünglichen Dicke. 70% der Messwerte lagen dabei zwischen 0 und 3% Durchmesserergrößerung.



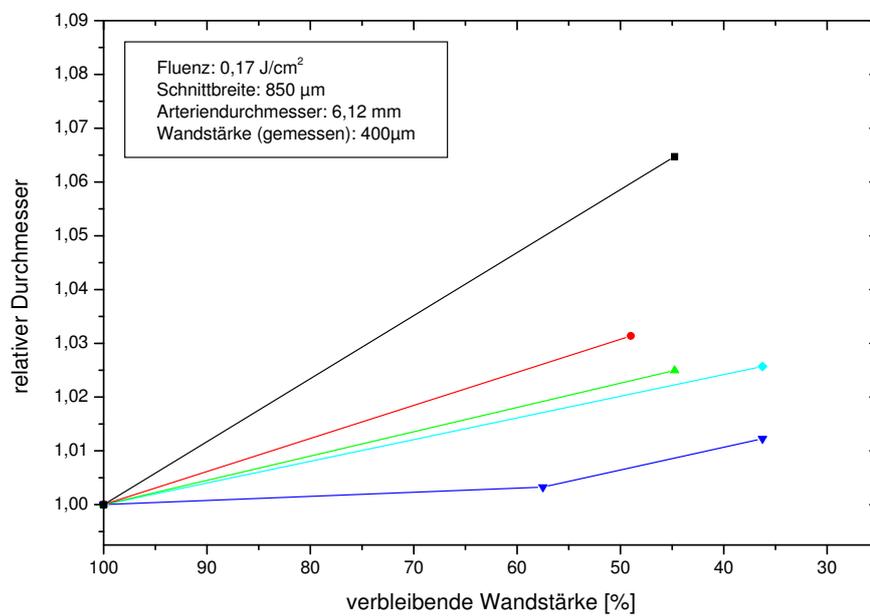
**Abbildung 3.11:** Vergrößerung des Durchmessers zweier Arterien.

**Abhängigkeit des Gefäßdurchmessers von der Schnittanzahl** Wie oben beschrieben konnte die Abhängigkeit des Gefäßdurchmessers von der Anzahl der Schnitte lediglich an einem Gefäß gemessen werden. Dies erwies sich als ausreichend symmetrisch und formstabil, dass die Positionierung mit guter Genauigkeit durchgeführt werden konnte. Der Durchmesser wurde jeweils nach dem letzten Scan eines Schnittes bestimmt an einer festen Position in Bezug auf die Längsachse des Gefäßes. Um die genaue Positionierung in Längsrichtung zu gewährleisten wurde das Gefäß und der Probenhalter an dieser Stelle markiert. Beobachtet wurde ein Vergrößerung des Durchmessers um 1mm von ca. 6 auf ca. 7mm. Dies entspricht einer mittleren Durchmesserergrößerung pro Schnitt von ca. 200µm.

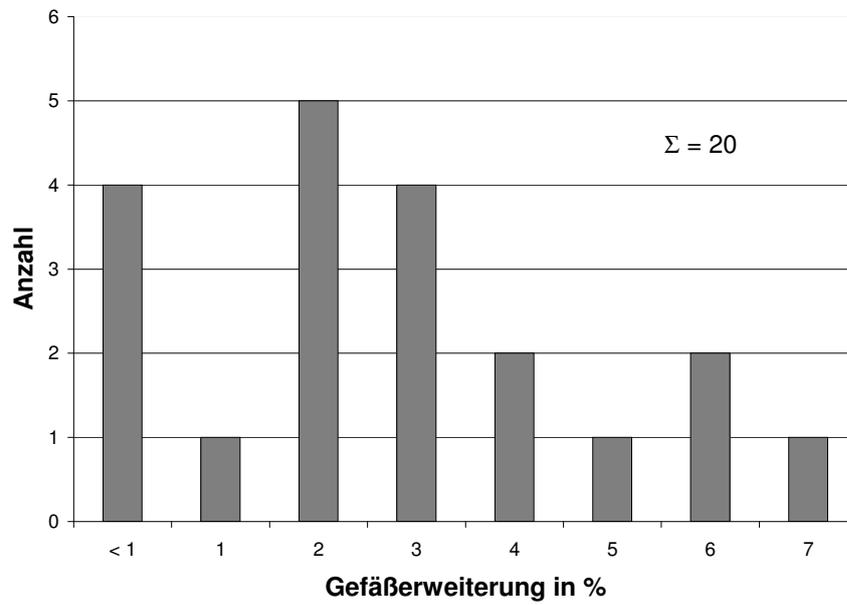
**Gefäßerweiterung abhängig von der Schnittbreite** Aus den bis hierher dargestellten Ergebnissen, lässt sich ersehen, dass der Effekt der Gefäßerweiterung gesunder Arterien zum einen klein ausfällt und zum anderen die erhaltenen Werte stark streuen. Nach



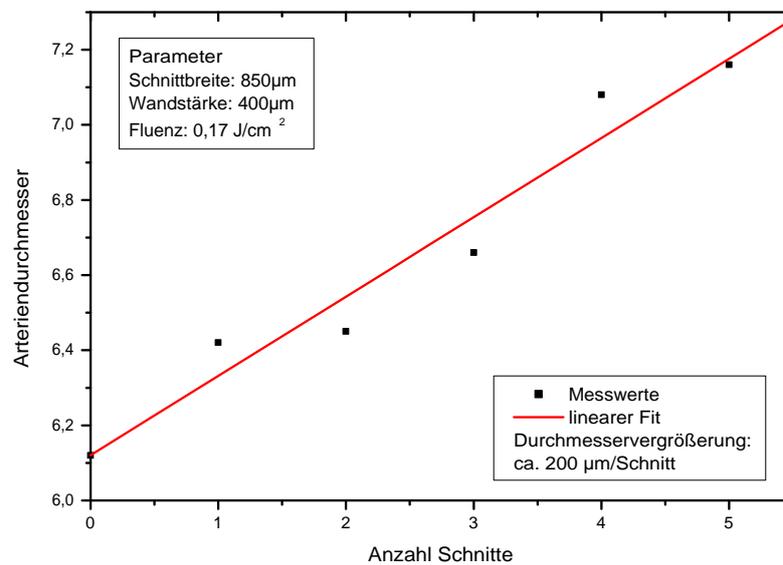
**Abbildung 3.12:** Vergrößerung des Durchmessers einer Arterie. Eine Messkurve repräsentiert je einen Schnitt.



**Abbildung 3.13:** Vergrößerung des Durchmessers einer Arterie. Gemessen wurde der Durchmesser vor dem ersten und nach dem letzten Scan eines Schnittes.



**Abbildung 3.14:** Gefäßerweiterung in % nach Gewebeabtrag bis zu einer Tiefe von 50% der Arterienwanddicke



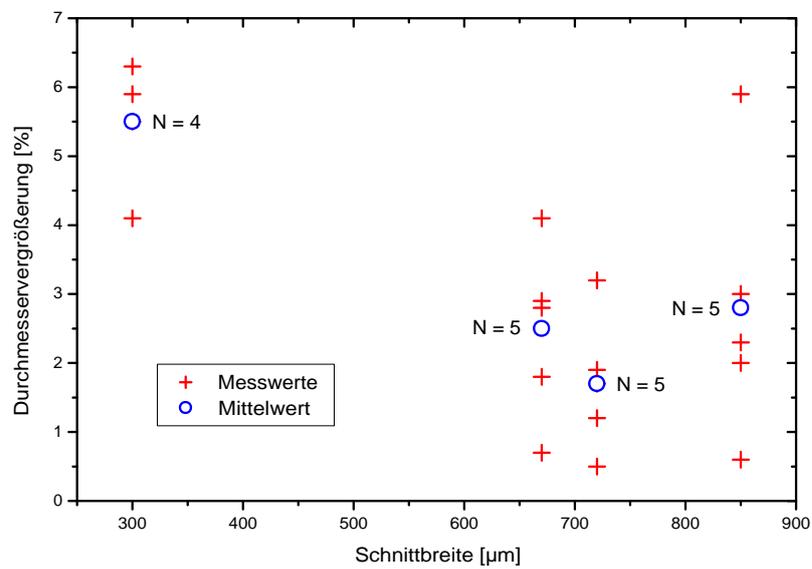
**Abbildung 3.15:** Vergrößerung des Durchmesser durch mehrere Schnitte.

Auswertung der ersten Messungen, die bei einer Schnittbreite von  $300\mu\text{m}$  durchgeführt wurden, lag es nahe, zunächst die Schnittbreite zu maximieren, um einen möglichst großen Effekt zu erzielen, wie er für breite Schnitte erwartet wurde. Der Wert wurde so gewählt, dass die Energiedichte ausreichend hoch war, um das Gewebe effizient zu abladieren. Da die Durchmesserergrößerung in Strahlrichtung auch bei einer maximalen Schnittbreite von  $850\mu\text{m}$  im %-Bereich blieb wurde der Parameterraum nicht voll ausgemessen. Die Variation der Schnittbreite wurde detailliert in den numerischen Berechnungen durchgeführt, die in Kapitel 2 ausführlich dargestellt sind. Die Ergebnisse zu den Messungen der Gefäßerweiterung, die bei unterschiedlichen Schnittbreiten und Verminderung der Gefäßwand von 50% durchgeführt wurden, sind in Abbildung 3.16 dargestellt. Die Messwerte sind in der Abbildung als Kreuze aufgetragen, ihr Mittelwert jeweils als Kreis. Angegeben ist ferner die Anzahl  $N$  der Messwerte, die zum Mittelwert beitragen. Neben der starken Streuung der Messwerte fällt auf, dass die Durchmessererweiterung bei einer Schnittbreite von  $300\mu\text{m}$  höher ausfällt als bei größeren Schnittbreiten. Ein ähnliches Verhalten konnte in den numerischen Simulationen beobachtet werden, worauf im Abschnitt 3.3.3 noch eingegangen wird.

**Gefäßerweiterung senkrecht zum Strahldurchmesser** Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben wurde, erfolgt die Bestimmung des Gefäßdurchmesser während der Gewebeablation an einem Monitor, der das Bild einer CCD-Kamera darstellt. Die Ränder der Gefäßwand wurden vor jeder Messung markiert, so dass die Gefäßerweiterung durch Ausmessen ermittelt werden konnte. Aus dem Vergrößerungsfaktor der Kamera und der Darstellung am Monitor mit der damit verbundenen Messgenauigkeit lässt sich die messbare Durchmessererweiterung zu etwa  $100\mu\text{m}$  abschätzen. Im Rahmen dieser Messgenauigkeit konnte während der Messungen keine Gefäßerweiterung senkrecht zum Strahldurchmesser festgestellt werden. Dieses zunächst nicht erwartete Verhalten konnte in den numerischen Simulationen bestätigt werden (siehe Kapitel 2 und Abschnitt 3.3.3).

### 3.3.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen an arteriellem Gewebe und ganzen Gefäßen werden im Folgenden diskutiert. Es folgt zunächst eine Wertung der Erkenntnisse

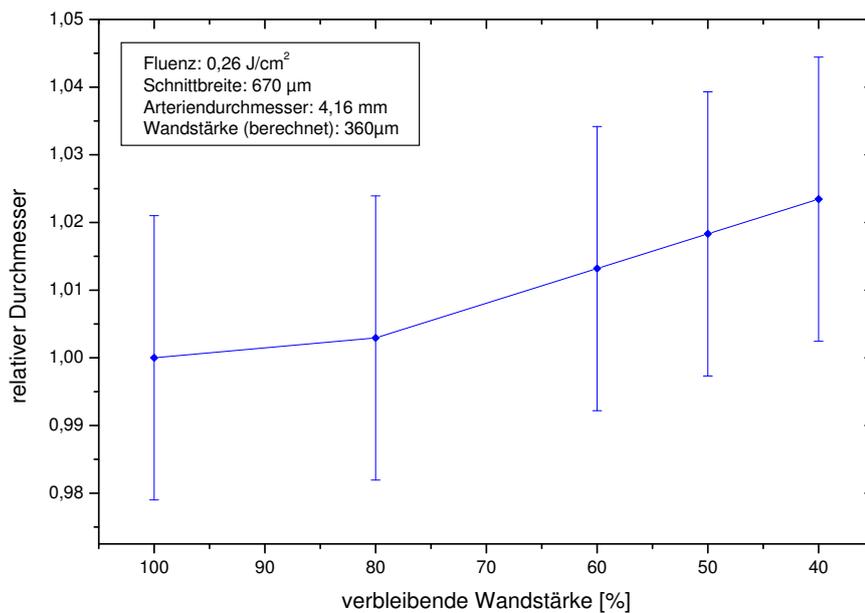


**Abbildung 3.16:** Abhängigkeit der Durchmessererweiterung von der Schnittbreite. Die Kreuze repräsentieren die gemessenen Werte, die Kreise den daraus gewonnenen Mittelwert. N steht für die Anzahl der Messwerte.

mit kurzer Betrachtung der Messfehler, die bei den Untersuchungen aufgetreten sind und anschließend der Vergleich mit den numerischen Simulationen aus Kapitel 2.

## Wertung der Ergebnisse und Fehlerbetrachtung

**Messgenauigkeit und Messfehler** Die Ausnutzung der laserinduzierten Drucktransienten zur Bestimmung des Abtrags arteriellen Gewebes hat sich in den beschriebenen Untersuchungen als geeignetes Verfahren herausgestellt. Die Gefäßerweiterung konnte durch das Messverfahren bestimmt werden, wobei in vielen Fällen die Größe des Effektes bereits in der Größe der Genauigkeit des Messverfahrens lag, so dass sich quantitative Aussagen nur schlecht machen lassen. In Bezug auf die Genauigkeit lassen sich folgende Aussagen treffen:



**Abbildung 3.17:** Messfehler der Laufzeitbestimmung der Transienten am Beispiel einer Messkurve aus Abbildung 3.12. Die Fehlerbalken ergeben sich aus der Präzision mit der die Laufzeitbestimmung möglich ist. Diese wurde zu 10ns ( $15\mu m$ ) abgeschätzt.

- Die Breite der Transienten bestimmt die Auflösung, wenn der Laufzeitunterschied zwischen unterschiedlich dicken Strukturen mit einem Laserpuls vermessen werden soll. Die Breite der Transienten betrug bei den verwendeten Detektoren je nach

Spotdurchmesser zwischen 17 und 150ns. Dies entspricht mit der bekannten Schallgeschwindigkeit im Gewebe einer zurückgelegten Strecke von 26-225 $\mu\text{m}$ . Geht man davon aus, dass zwei Transienten erst dann voneinander unterschieden werden können, wenn sie eine Halbwertsbreite auseinander liegen, so beträgt das Auflösungsvermögen bei diesem Verfahren 13-113 $\mu\text{m}$ .

- Die Genauigkeit mit der die Peakverschiebung (siehe Abbildung 3.6) gemessen werden kann, wird in erster Linie durch die Ablesegenauigkeit am Oszilloskop bestimmt (siehe Abbildung 3.17) sowie durch die Form der Transienten. Da für die Bestimmung der Laufzeiten jeweils das Maximum der Transienten herangezogen wurde, ist die Bestimmung flacher Peaks mit einer größeren Ungenauigkeit behaftet als die Bestimmung höherer Peaks. Die Ungenauigkeit lässt sich abschätzen zu etwa 10ns entsprechend etwa 15 $\mu\text{m}$ .

Neben den Messfehlern, die inhärent durch den Detektor gegeben sind, entstehen Ungenauigkeiten bzw. eine Streuung der Messergebnisse, wie sie für den Umgang mit biologischen Präparaten typisch sind. D.h. die Proben sind z.T. inhomogen, haben eine unregelmäßige Oberfläche und haben eine unterschiedliche Anzahl an abgehenden Gefäßen, die insofern ein Problem darstellen, da diese Areale nicht zur Bearbeitung zur Verfügung stehen. Ferner können sich die Nähte, mit denen kleinere Abgänge und Undichtigkeiten der untersuchten Gefäße verschlossen wurden, auf das mechanische Verhalten der Arterien auswirken, da durch das Nähen Gewebe zusammengezogen wird und so einen anderen Spannungszustand erhält. In diesem Zusammenhang führt auch die Präparation der Proben zu Unregelmäßigkeiten der Gefäßwand. Bei der Präparation wird das Bindegewebe, das zum Teil recht stark mit der Gefäßwand verbunden ist, von den Arterien entfernt. Diese Prozedur kann dazu führen, dass an einigen Stellen Gewebe von der Gefäßwand entfernt wird. Dies könnte zu Messfehlern führen, da bei den Experimenten zur Gefäßerweiterung stets von einer radial konstanten Gefäßwandstärke ausgegangen wird, die in die Auswertung der Ergebnisse mit einfließt. Ein weiterer Grund für die starke Streuung der Messergebnisse könnte an Druckschwankungen liegen. In allen Experimenten zur Gefäßerweiterung wurden die Gefäße mit Kochsalzlösung unter einen Druck von

ca. 100-120mmHg gesetzt. Gemessen wurde mit einem Manometer, wie es typischerweise für Blutdruckmessungen verwendet wird. Da sich anders als bei blutgefüllten Arterien kleinere Undichtigkeiten nicht selbständig verschließen, können solche zu einer Änderung des Drucks führen. Zwar wurde dies im Experiment durch die Verwendung eines Reservoirs zur Druckerhaltung weitestgehend vermieden, eine Druckänderung um einige mmHg konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da die gemessenen Effekte in Bezug auf die Messgenauigkeit klein sind, ist eine Auswirkung auf die Messergebnisse wahrscheinlich. Zum einen führt ein veränderter Druck direkt zu einer Änderung des Durchmessers, also einer Änderung der Laufzeit der Transienten, zum anderen ändert sich die Spannung in der Gefäßwand, wodurch sich eine Änderung der Abtrage rate ergeben kann.

**Bedeutung der Ergebnisse für das ELAN-Verfahren** Aus den experimentellen Untersuchungen zur Bearbeitung arteriellen Gewebes durch UV-Photoablation lassen sich folgende Schlussfolgerungen für das angestrebte Verfahren zur Behandlung stenosierter Arterien ziehen.

- Der Tiefenabtrag des Gewebes mittels UV-Photoablation von der Gefäßwand ist mit sehr guter Präzision möglich. Die Abtrage rate kann durch die Fluenz, die Repetitionsrate und die Überlappung der Laserpulse sehr gut beeinflusst werden. Es wird aber eine Kontrolle benötigt, da die Abtrage rate sowohl für unterschiedliche Gefäße als auch an unterschiedlichen Positionen eines Gefäßes variiert.
- Der Effekt der Gefäßerweiterung an den untersuchten nicht-pathologischen Proben fällt gering aus. Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass das Gewebe in Bezug auf die Dehnungs-Spannungskurve in einem Zustand ist, wo bereits große Rückstellkräfte wirken (großes E-Modul im oberen Bereich der nichtlinearen Kurve). Das Gewebe besitzt anschaulich gesagt keine Reserve um sich weiter auszudehnen und damit den Gefäßdurchmesser zu erweitern. Eine Behandlung stenosierter Gefäße auf ihrer „gesunden“ Seite, wie es von Medizinern vorgeschlagen wurde, ist daher nicht möglich. Die Annahme, dass bei stenosierten Gefäßen ein größerer Effekt auftritt, erklärt sich dadurch dass durch die Stenose die innere Schicht der Gefäßwand in das Lumen hineingedrückt wird. Bei Gewebeentfernung von der äußeren Gefäßwandschicht würde diese Verformung in ihre ursprüngliche Form zurückkehren. D.h. das Gewebe

müsste sich nicht dehnen, sondern würde im vorliegenden Spannungszustand verbleiben. Diese These muss im Experiment noch nachgewiesen werden, da im Verlauf der vorliegenden Arbeit keine geeigneten Proben für eine solche Untersuchung zur Verfügung standen.

### Vergleich der Experimente mit den numerischen Simulationen

Der Vergleich zwischen Experiment und Simulation fällt für die hier dargestellten Experimente unterschiedlich aus. In Bezug auf die Stabilität der Gefäße ergibt sich eine gute Übereinstimmung zwischen Rechnungen und Beobachtungen. In der ersten Abschätzung in Abschnitt 2.1 wurde aus der Bruchgrenze für arterielles Gewebe bei einem Druck von 200mmHg eine minimal zulässige Wandstärke zwischen 9,5 und 12,8 $\mu\text{m}$  ermittelt. Die experimentellen Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass es sich bei den festgestellten Beschädigungen der Gefäßwand stets um eine Perforation, nicht aber um eine Geweberuptur handelt (vergleiche 3.3). Bei einem mittleren Tiefenabtrag des Gewebes von 10-20 $\mu\text{m}$  pro Ablationsscan sind Experiment und Rechnung miteinander konsistent, da das Gewebe im Experiment vor dem letzten Ablationsscan, der zur Perforation führt, stabil ist. Bei der angegebenen Abtragsrate muss die Wandstärke vor diesem Scan  $> 10 - 20\mu\text{m}$  sein. Aus der numerischen Simulation erhält man bei einer verbleibenden Wandstärke von 10-20 $\mu\text{m}$  eine maximale Spannung von 0,88-0,94MPa, die damit ebenfalls unterhalb der Bruchgrenze des Materials liegt (s.Abb. 2.10 und Abschnitt 2.3).

Eine gute Übereinstimmung findet sich auch in der Untersuchung der Gefäßexpansion abhängig von der Ablationsbreite. In der Simulation konnte ebenso keine Abhängigkeit des Gefäßdurchmessers von der Schnittbreite festgestellt werden wie im Experiment. Zwar war hier die Expansion bei einer Schnittbreite von 300 $\mu\text{m}$  am größten, die marginalen Unterschiede in der Expansion bei Ablationsbreiten zwischen 670 und 850 $\mu\text{m}$  zeigen jedoch, dass hier die Variation in der Probenbeschaffenheit von größerem Einfluss als die Schnittbreite war (vergleiche Abb. 3.16 und 2.13).

Der Vergleich der Abhängigkeit der Gefäßexpansion von der Anzahl der Schnitte ist schwierig, da in der Simulation lediglich exemplarisch die Applikation dreier Schnitte analysiert wurde und verlässliche, experimentelle Werte ebenfalls nur für ein Gefäß vorliegen. Die Expansion des Gefäßes im Experiment, die mit einer Vergrößerung des Lumens

einhergeht, kann durch die Simulation in jedem Fall bestätigt werden (Abb. 2.14 und 3.15).

Die Simulation liefert auch für die quantitativen Ergebnisse der Gefäßexpansion trotz des einfachen Modells, das verwendet wurde, Werte, die in der gleichen Größenordnung wie die experimentellen Daten liegen. Im Experiment wurde eine maximale Durchmesservergrößerung von 10% ermittelt bei einer verbleibenden Wandstärke von 20%. In der Simulation betrug diese ca. 35%. Für eine verbleibende Wandstärke von 50% fällt der Unterschied noch geringer aus. Hier konnten im Experiment Werte bis zu 6% gemessen werden, während die Simulation 10% lieferte. Der Unterschied in den Ergebnissen erklärt sich durch das verwendete Materialmodell. In den Rechnungen wird ein konstantes E-Modul vorausgesetzt. In der Realität wächst das E-Modul hingegen mit zunehmender Spannung, wodurch die Dehnung des Gewebes und damit eine Expansion der Gefäße durch die höheren Rückstellkräfte erschwert wird (s. Abschnitt 2.3 und 3.3.3). Durch die Implementierung eines nichtlinearen Materialmodells, die Gegenstand derzeitiger Arbeiten ist, kann die Übereinstimmung zwischen Simulation und Experiment noch verbessert werden.

## 4 Methoden zur Therapiekontrolle

Bei der Laserbearbeitung der Arterienwand muss ein übermäßiger Abtrag, der zu einer Perforation oder zu einer starken Verdünnung der Arterienwand, die zur Ausbildung eines Aneurysmas oder gar zur Ruptur führen könnte, vermieden werden. Dies erfordert die Verwendung einer Therapiekontrolle in Form einer Überwachung der verbleibenden Wandstärke. Die Kontrolle zeitgleich zum Abtrag wäre wünschenswert, ist aber nicht zwingend erforderlich. Eine Kontrolle beispielsweise nach jedem Ablationsscan wäre ausreichend. Die in den theoretischen Betrachtungen gewonnenen Erkenntnisse lassen eine Abschätzung der geforderten Auflösung für ein Therapiekontrollverfahren zu. In axialer Richtung sollte die Auflösung ca.  $10\text{-}20\mu\text{m}$  betragen. In lateraler Richtung hängt die erforderliche Auflösung von der Homogenität des Gewebes ab; gemeint ist hiermit die Ortsabhängigkeit der Gefäßwandstärke. Eine Abschätzung erscheint hier deshalb schwierig. Sprunghafte Veränderungen der Gefäßwandstärke sind bei Arterien, Aneurysmen ausgenommen, nicht bekannt. Die Wandstärke ändert sich aber mit dem Durchmesser des Gefäßes. Relevante Unterschiede in der Wandstärke, die bei der Ablation von Gewebe beachtet werden müssten, liegen also in der Größenordnung von mm auseinander. Neben zwei- oder dreidimensionalen bildgebenden Verfahren, wäre für die Therapiekontrolle des ELAN-Verfahrens auch eine punktweise eindimensionale Kontrolle der Wandstärke in definierten Abständen möglich.

Bei einer benötigten axialen Auflösung von  $10\text{-}20\mu\text{m}$  scheiden einige Verfahren der medizinischen Bildgebung bereits aus. Mit der Röntgen Computertomografie (CT) erhält man Auflösungen von  $100\mu\text{m}$  bis zu einigen  $100\mu\text{m}$ . Die Magnetische Resonanztomografie bietet standardmäßig Auflösungen von wenigen mm. Geräte mit einer lateralen Auflösung von einigen  $10\mu\text{m}$  bei einer Schichtdicke von einigen  $100\mu\text{m}$  werden zurzeit in der Forschung erprobt (s. Liffers). Mit konventionellem Ultraschall erreicht man Auflö-

sungen je nach verwendeter Frequenz im mm-Bereich und darunter. Analog zur Optik ist die Auflösung durch die Wellenlänge der Schallwelle bzw. ihre Frequenz und Bandbreite limitiert [KUT 88], [VOG 03]. Die Größenordnung der Auflösung liegt im Bereich der halben Wellenlänge. Legt man für biologisches Weichgewebe die Schallgeschwindigkeit in Wasser von ca.  $c = 1500m/s$  zu Grunde, so lässt sich mit der bekannten Gleichung

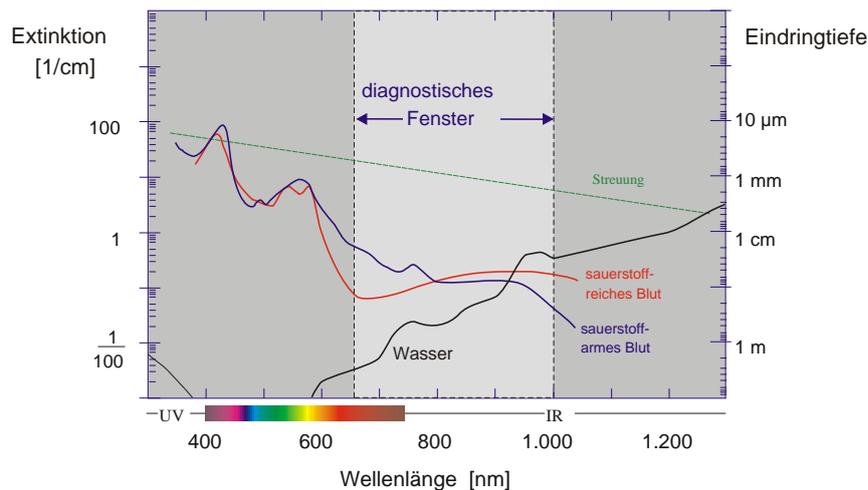
$$c = \lambda \cdot f$$

aus der Frequenz  $f$  die Wellenlänge  $\lambda$  bestimmen. Bei Frequenzen von einigen MHz, wie sie für konventionelle Ultraschallgeräte verwendet werden, erhält man somit z.B. für  $f = 5MHz$  eine Wellenlänge von  $\lambda = 300\mu m$ . Hochauflösende Ultraschallquellen arbeiten zurzeit bei einer Frequenz von bis zu 50MHz, was einer Wellenlänge von  $30\mu m$  und damit in etwa einer Auflösungsgrenze von ca.  $15\mu m$  (der halben Wellenlänge) entspricht. Die Verwendung hochfrequenten Ultraschalls im Frequenzbereich von 100-150MHz ist Gegenstand derzeitiger Forschungsvorhaben z.B. zum Einsatz in der Tumordiagnostik in der Dermatologie, [EL 99], [VOG 03], [LIF 03]. Zu beachten ist hier die signifikante Dämpfung des Ultraschalls bei Frequenzen im hohen MHz-Bereich, wodurch die Eindringtiefe des Ultraschalls mit steigender Frequenz rapide abnimmt, [EL 99], [KUT 88]. Ein Nachteil von akustischen Verfahren ist auch die Notwendigkeit des Kontakts der Sende- und Empfangseinheit mit dem zu untersuchenden Objekt und/oder Verwendung z.B. von speziellen Gels, um eine akustische Impedanzanpassung zu gewährleisten. Bei schmalen Schnittbreiten des Gewebeabtrags könnte dies mit konventionellen Ultraschallköpfen problematisch sein. Dieser Nachteil ist auch bei einem optoakustischen Verfahren vorhanden, welches aufgrund der unterschiedlichen Absorptionseigenschaften der Arterienwand und des Blutes prinzipiell gut für eine Therapiekontrolle geeignet wäre, [OBE 02].

Optische Verfahren lassen sich in vielen Fällen berührungslos einsetzen. Im Folgenden werden deshalb drei optische Verfahren vorgestellt, die auf ihre Eignung hin untersucht wurden. Hierzu wird zunächst allgemein auf die Lichtausbreitung in biologischem Gewebe eingegangen und anschließend auf die optischen Eigenschaften des arteriellen Gewebes selbst und des angrenzenden arteriellen Blutes.

## 4.1 Lichtausbreitung in biologischem Gewebe

Die Lichtausbreitung in biologischem Gewebe wird im Wesentlichen durch Absorptions- und Streuprozesse bestimmt. Im Weichgewebe wird die Absorption durch den Absorptionskoeffizienten des Wassers dominiert, aus dem es zu weiten Teilen besteht. Als weitere Chromophore existieren Melanin und Hämoglobin mit starker Absorption im sichtbaren Spektralbereich und dem nahen UV. Proteine absorbieren im Ultravioletten unterhalb einer Wellenlänge von 300nm. Die Streuung ist ebenfalls von der Wellenlänge abhängig und nimmt mit zunehmender Wellenlänge ab (siehe Abb. 4.1).



**Abbildung 4.1:** Absorption und Streuung im sichtbaren und nahen infraroten Spektralbereich.

Die Lichtausbreitung in biologischem Gewebe ist durch zahlreiche Arbeiten theoretisch beschrieben worden, [JAC 94], [TUC 00], [CHE 90], [SCH 98]. Die wesentlichen und für die weiteren Abschnitte relevanten Aussagen werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

### 4.1.1 Lambert-Beer-Gesetz

Ein kollimierter Lichtstrahl wird durch eine Gewebeprobe der Dicke  $d$ , die sich im Medium Luft befindet, in Ausbreitungsrichtung nach dem Gesetz von Lambert-Beer abgeschwächt. Der Ausdruck für die Intensität  $I(d)$  hinter der Probe lautet dann:

$$(4.1) \quad I(d) = (1 - R_F)^2 I_0 e^{-\mu_t d}$$

Dabei ist  $R_F = \left(\frac{n-1}{n+1}\right)^2$  die Fresnel-Reflexion, die durch den Brechzahlunterschied an der Grenzfläche der Probe gegeben ist.  $n$  bezeichnet hier den Brechungsindex der Probe. Für den Brechungsindex in Luft wurde  $n_{Luft} = 1$  angenommen.  $I_0$  ist die Eingangsintensität gemessen in  $[W/cm^2]$ ,  $\mu_t$  der Extinktionskoeffizient mit der Einheit  $[cm^{-1}]$  und  $d$  die Dicke der Probe. Der Extinktionskoeffizient setzt sich aus dem Streukoeffizienten  $\mu_s$  und dem Absorptionskoeffizienten  $\mu_a$  zusammen:

$$(4.2) \quad \mu_t = \mu_s + \mu_a$$

Als Kehrwert des Extinktionskoeffizienten kann eine mittlere freie Weglänge  $l_t = 1/\mu_t$  definiert werden, die als Abstand zwischen zwei Wechselwirkungen interpretiert werden kann. Analog lassen sich die Kehrwerte von  $\mu_a$  und  $\mu_s$  als mittlere Absorptionslänge  $l_a = 1/\mu_a$  und mittlere Streulänge  $l_s = 1/\mu_s$  definieren. Häufige Verwendung findet darüber hinaus die so genannte *Albedo*, die die Wahrscheinlichkeit für Streuprozesse relativ zur Wahrscheinlichkeit für eine Absorption darstellt:

$$(4.3) \quad a = \frac{\mu_s}{\mu_a + \mu_s} = \frac{\mu_s}{\mu_t}$$

### 4.1.2 Definition der Strahlungsgrößen

#### Strahldichte

Als Strahldichte wird die Strahlungsleistung pro Einheitsraumwinkel  $d\Omega$  in eine Richtung  $\vec{s}$  pro Einheitsfläche senkrecht zu  $\vec{s}$  bezeichnet:

$$(4.4) \quad L(\vec{r}, \vec{s}) = N(\vec{r}, \vec{s}) c h \nu$$

$c$  bezeichnet hier die Lichtgeschwindigkeit im Gewebe,  $N$  die Anzahl der Photonen und  $h\nu$  die Energie eines Photons. Die Strahldichte wird in  $[Wm^2sr^{-1}]$  angegeben.

### Bestrahlungsstärke

$$(4.5) \quad \Phi(\vec{r}) = \int_{4\pi} d\Omega L(\vec{r}, \vec{s})$$

Die Bestrahlungsstärke  $\Phi(\vec{r})$  gibt die gesamte Strahlungsleistung pro Fläche im Punkt  $\vec{r}$  an. Dazu wird die Strahldichte über alle Raumwinkel integriert. Als Einheit wird  $[Wcm^{-2}]$  verwendet.

### Strahlungsfluss

Für die Beschreibung der Bestrahlungsstärke in eine bestimmte Raumrichtung wird der Strahlungsfluss  $\vec{F}(\vec{r})$  verwendet, der den Nettoenergiefluss durch die Fläche senkrecht zur Richtung  $\vec{s}$  angibt:

$$(4.6) \quad \vec{F}(\vec{r}) = \int_{4\pi} d\Omega L(\vec{r}, \vec{s}) \vec{s}$$

Der Strahlungsfluss hat die gleiche Einheit wie die Bestrahlungsstärke.

### 4.1.3 Lichtpropagation im Gewebe

Für einen kontinuierlichen monochromatischen Lichtstrahl kann die Lichtpropagation in einem streuenden Medium durch die stationäre Gleichung der Strahlungstransport-Theorie beschrieben werden. Die Gleichung ist für weit entfernte Streuzentren und die Abwesenheit von Strahlungsquellen im Medium gültig.

$$(4.7) \quad \frac{\partial L(\vec{r}, \vec{s})}{\partial s} = -\mu_t I(\vec{r}, \vec{s}) + \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} I(\vec{r}, \vec{s}') p(\vec{s}, \vec{s}') d\Omega'$$

Es wird über  $d\Omega'$  integriert, den Einheits-Raumwinkel um den Richtungsvektor  $\vec{s}'$ , in den das Photon gestreut wurde. Die Streuphasenfunktion  $p(\vec{s}, \vec{s}')$  hängt bei symmetrischer Streuung in Bezug auf die Ausbreitungsrichtung der einfallenden Welle lediglich vom

Streuwinkel  $\Theta$  ab, dem Winkel zwischen  $\vec{s}$  und  $\vec{s}'$ .  $p(\Theta)$  beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Photon aus der Richtung  $\vec{s}$  in die Richtung  $\vec{s}'$  gestreut wird. Das Integral der Funktion über alle Raumrichtungen muss also bei der Betrachtung von rein elastischen Streuprozessen 1 sein.

$$(4.8) \quad \int_0^\pi p(\Theta) 2\pi \sin\Theta d\Theta = 1$$

Als eine sehr gute Näherung für die Phasenfunktion in streuendem Gewebe hat sich die *Heney-Greenstein-Funktion*, [HEN 41], erwiesen:

$$(4.9) \quad p_{HG}(\Theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos\Theta)^{3/2}}$$

Der Anisotropiefaktor  $g$  beschreibt die gemittelte Winkelabhängigkeit der Streuung und ist als der Erwartungswert des Cosinus des Streuwinkels  $\Theta$  definiert:

$$(4.10) \quad g = \langle \cos\Theta \rangle = \int_\pi^0 p(\Theta) \cos\Theta 2\pi \sin\Theta d\Theta$$

Das Streuverhalten des Gewebes ist isotrop (*Rayleigh-Streuung*), wenn  $g=0$  ist. Für höhere Werte liegt vorwärts gerichtete Streuung (*Mie-Streuung*) vor, wie es für die meisten streuenden Gewebe der Fall ist. Die Werte für  $g$  liegen für streuendes biologisches Gewebe typischer Weise zwischen 0,6-0,95. Dies entspricht einem mittlerem Streuwinkel  $\Theta$  von  $\langle \Theta \rangle = 18 - 53^\circ$ . Der Mie-Charakter der Streuung erklärt sich durch die Tatsache, dass die Größe der Streupartikel in der Größenordnung der Wellenlänge liegt.

Aus diesem Verhalten heraus ist es sinnvoll, die Winkelabhängigkeit im Streukoeffizienten zu berücksichtigen. Hierzu wird ein reduzierter Streukoeffizient definiert:

$$(4.11) \quad \mu'_s = \mu_s(1 - g)$$

$\mu'_s$  wird auch als Streueffektivität bezeichnet, da bei einem großen  $g$  wesentlich mehr Streuprozesse benötigt werden, um zu erreichen, dass das gestreute Photon seinen Richtungssinn verliert und einem zufälligen Streuverlauf (*random walk*) folgt, als bei kleinem

$g$ . Bei stark vorwärts gerichteter Streuung und  $\mu'_s \gg \mu_a$  ergibt sich damit eine mittlere freie Weglänge als Kehrwert eines reduzierten Exinktionskoeffizienten  $\mu'_t$ , der auch als Transportkoeffizient bezeichnet wird:

$$(4.12) \quad l'_s = \frac{1}{\mu'_t} = \frac{1}{\mu_a + \mu_s(1 - g)}$$

Wichtige Parameter für die Beschreibung der Lichtausbreitung in streuenden Medien über die Diffusionsnäherung, die im folgenden Abschnitt kurz beschrieben wird, sind der *effektive Streukoeffizient*  $\mu_{eff}$  und die Diffusionskonstante  $D$ .  $1/e$ -Eindringtiefe  $\delta$  des Lichtes bestimmt,:

$$(4.13) \quad \mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s(1 - g))}$$

$$(4.14) \quad D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)}$$

$$(4.15) \quad \delta = \frac{1}{\mu_{eff}} = \sqrt{\frac{D}{\mu_a}}$$

Dabei tritt die Diffusionskonstante  $D$  in der richtungsunabhängigen Diffusionsgleichung für die Intensität verwendet.

$$(4.16) \quad \frac{1}{c} \frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\vec{r}) \nabla \Phi(\vec{r})) + \mu_a \Phi(\vec{r}) + \epsilon.$$

In ihrer stationären Form ergibt sich:

$$(4.17) \quad \nabla \cdot (D(\vec{r}) \nabla \Phi(\vec{r})) = -\mu_a \Phi(\vec{r})$$

Zu beachten ist noch, dass  $g = 0$  nicht zwingend isotrope Streuung voraussetzt. Auch anisotrope Streuung kann zu  $g = 0$  führen, wenn die in Vorwärtsrichtung gestreute Energie gleich der in Rückwärtsrichtung gestreuten ist. Es können also eine ganze Reihe von Streufunktionen zu  $g = 0$  führen.

#### 4.1.4 Diffusionsnäherung

Die Diffusionsnäherung, eingeführt von Ishimaru, gibt eine approximierete Lösung der allgemeinen Strahlungstransport-Gleichung von Chandrasekhar an:

$$(4.18) \quad (\vec{s} \nabla) L(\vec{r}, \vec{s}) = -\mu_t L(\vec{r}, \vec{s}) + \mu_s \int_{4\pi} p(\vec{s}, \vec{s}') L(\vec{r}, \vec{s}') d\omega'$$

$L(\vec{r}, \vec{s})$  ist als die Strahlungsstärke an einem Ort  $\vec{r}$  in Richtung des Vektors  $\vec{s}$  definiert. Der erste Term auf der rechten Seite der Gleichung beschreibt die Verluste durch Absorption und Streuung, gegeben durch den Extinktionskoeffizienten  $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ . Der zweite Term beschreibt den Gewinn an Photonen, die an einem Punkt  $\vec{r}$  in die Richtung  $\vec{s}$  gestreut werden. Wie oben gibt  $p(\vec{s}, \vec{s}')$  die Wahrscheinlichkeit für Streuung aus der Richtung  $\vec{s}'$  in die Richtung  $\vec{s}$  an.

In der Diffusionsnäherung wird  $L(\vec{r}, \vec{s})$  in zwei Terme aufgeteilt, einen kollimierten Teil  $L_{kol}$  und einen diffusen Teil  $L_d$ :

$$(4.19) \quad L(\vec{r}, \vec{s}) = L_{kol}(\vec{r}, \vec{s}) + L_d(\vec{r}, \vec{s})$$

Die Abschwächung der kollimierten Strahlung, die orthogonal zur Oberfläche des streuenden Mediums in Richtung  $z$  propagiert, wird durch eine Exponentialfunktion beschrieben:

$$(4.20) \quad L_{kol}(\vec{r}, \vec{s}) = \Phi_o (1 - R_{Sp}) e^{-\mu_t z}$$

$\Phi_o$  ist hier die Intensität auf der Oberfläche des Mediums.  $(1 - R_{Sp})$  beschreibt den Verlust durch Reflexion (*specular reflection*).

Der diffuse Anteil der Strahlung wird durch die Summe zweier Terme ausgedrückt, die als diffuse Strahlungsflussrate  $\phi_d(\vec{r})$  und als diffuser Strahlungsfluss durch die Einheitsfläche  $\vec{F}_d(\vec{r})$  bezeichnet werden können:

$$(4.21) \quad L_d(\vec{r}, \vec{s}) = \frac{1}{4\pi} \phi_d(\vec{r}) + \frac{3}{4\pi} \vec{F}_d(\vec{r}) \cdot \vec{s} \quad \text{mit:}$$

$$(4.22) \quad \phi_d(\vec{r}) = \int_{4\pi} L_d(\vec{r}, \vec{s}') d\omega' \quad \text{und}$$

$$(4.23) \quad \vec{F}_d(\vec{r}) = \int_{4\pi} L_d(\vec{r}, \vec{s}') \vec{s}' z d\omega'.$$

Mit Hilfe der Diffusionsnäherung kann Gleichung 4.18 gelöst werden und der diffuse Fluss bei orthogonalem Lichteinfall kann als Funktion der Tiefe  $z$  im Medium angegeben werden:

$$(4.24) \quad \phi_d(z) = C_0 e^{-\mu_t z} + C_1 e^{\mu_{eff} z} + C_2 e^{-\mu_{eff} z}$$

Die Koeffizienten  $C_0$ ,  $C_1$  und  $C_2$  werden im Wesentlichen durch die Randbedingungen an den Grenzflächen bestimmt. Die absolute Flussrate ergibt sich zu:

$$(4.25) \quad \Phi(z) = 4\pi\phi_d(z) + \Phi_0 e^{-\mu_t z}$$

Wird als Streuphasenfunktion die  $\delta$ -Eddington-Funktion gewählt, die eine genauere Beschreibung der Lichtverteilung bei starker Vorwärtsstreuung durch die Diffusionstheorie zulässt, so müssen die optischen Parameter konsequenter Weise transformiert werden:

$$(4.26) \quad \mu_s(1 - g^2) \rightarrow \mu_s^*$$

$$(4.27) \quad g/(1 - g) \rightarrow g^*$$

mit:

$$(4.28) \quad p_{\delta\text{-Eddington}}(\cos\Theta) = \frac{1}{4\pi} [2f\delta(1 - \cos\Theta) + (1 - f)(1 + 3g\cos\Theta)]$$

Anschaulich wird hier ein Bruchteil  $f$  des gestreuten Lichts als eine  $\delta$ -Funktion behandelt. Der übrig bleibende Teil  $(1 - f)$  fließt wieder in die Diffusionstheorie ein.

Ausführliche Darstellungen zum Thema Strahlungstransport und Lichtpropagation finden sich unter anderem in: [CHA 60], [KEI 93], [CHE 90], [ISH 97] und [OST 99].

### 4.1.5 Optische Eigenschaften von Arterien und Blut

Die optischen Eigenschaften von Arterien und Blut sind in unterschiedlichem Maße in der Literatur beschrieben. Die Eigenschaften von Blut sind zum Teil sehr ausführlich untersucht worden, insbesondere in Abhängigkeit der Sauerstoffkonzentration- bzw. Sättigung. Für oxygeniertes und desoxygeniertes Blut verlaufen die Absorptionskurven zwischen 600

und 1100nm unterschiedlich. Sie schneiden sich bei ca. 800nm. In diesem Bereich besteht die Möglichkeit mit Hilfe spektroskopischer Methoden, die Sauerstoffsättigung und den Gesamthemoglobingehalt des Blutes zu bestimmen,[WIL 99]. Der Blutfarbstoff Hämoglobin ist den Erythrocyten angelagert. Die Anzahl der Erythrocyten im Blutplasma, die üblicherweise in Form des Hämatokritwertes (Hct), d.h. dem Volumenverhältnis von Erythrocyten und Blutplasma, angegeben wird, bestimmt daher die optischen Eigenschaften des Blutes. In 4.3 ist das nach [PRA 99] berechnete Absorptionsspektrum zwischen 500 und 900nm aufgetragen. Ausgewählte Werte finden sich in Tabelle 4.1.

Die Untersuchung der optischen Eigenschaften von Arterien wurde hauptsächlich durch Ansätze in den 80er Jahren motiviert. Durch die Messung der Autofluoreszenz des arteriellen Gewebes lässt sich kalzifiziertes und gesundes Gewebe unterscheiden, [KIT 85], [SAR 87], [DEC 87], [GMI 88]. Insbesondere im Rahmen der Forschungsaktivitäten zur Laserangioplastie wurden intensive Untersuchungen durchgeführt. Die Absorption des arteriellen Gewebes im sichtbaren und infraroten Spektralbereich wird im Wesentlichen durch die Absorptionskurve des Wassers bestimmt, da andere Chromophore wie Melanin, die in diesem Bereich absorbieren, kaum im Gewebe vorhanden sind. Ähnlich wie Haut oder die Sklera des Auges findet in der Arterienwand starke Streuung statt, die sich in Streukoeffizienten bis zu einigen  $100\text{cm}^{-1}$  widerspiegelt. Wie für die meisten biologischen Gewebe ist die Streuung stark vorwärts gerichtet. Für die optischen Eigenschaften pathologischer Arterien, d.h fettigen, fibrösen oder kalzifizierten Plaques liegen nur wenige Werte vor.

In Tabelle 4.1 werden die Werte der optischen Koeffizienten für ausgewählte Wellenlängen, der in den Abschnitten 4.2 und 4.3 verwendeten Strahlquellen tabellarisch aufgelistet.

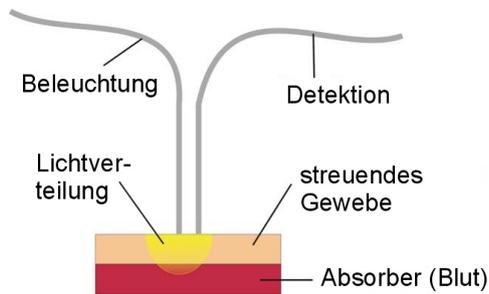
## 4.2 Diffusionsspektroskopie

Die Lichtausbreitung in stark streuenden Geweben lässt sich durch verschiedene mathematische Modelle beschreiben, wie es im vorigen Abschnitt bereits beschrieben wurde. Analog zur Möglichkeit, die Lichtverteilung mittels der Diffusionstheorie zu berechnen, wurde das im Folgenden beschriebene Verfahren Diffusionsspektroskopie genannt.

Gewebe	$\lambda[nm]$	$\mu_s[cm^{-1}]$	$\mu_s[cm^{-1}]$	$\mu'_s[cm^{-1}]$	g	Bemerkung
Aorta	1320	2,2	233	23,3	0,9	
Aorta	1064	0,5	239	23,9	0,9	
Aorta	633	0,52	316	41	0,87	
Aorta	1064	2,7		15,5		
Aorta	600	2,6		29,6		
Aorta	580	2,8		31,1		
Aorta						
Intima	1064	2,3	165		0,96	
Intima	633	3,6	171	25,7	0,85	
Intima	600	4,0	178	33,8	0,81	
Intima	580	8,9	183	34,8	0,81	
Media	1064	1,0	634		0,96	
Media	633	2,3	310	31,0	0,9	
Media	600	2,5	323	35,5	0,89	
Media	580	4,8	331	33,1	0,9	
Adventitia	1064	2,0	484		0,97	
Adventitia	633	5,8	195	37,1	0,81	
Adventitia	600	6,1	211	46,4	0,78	
Adventitia	580	11,3	217	49,9	0,77	
Blut (Hct=0,5)	633	7,7	840	20,2	0,976	Sat(O <sub>2</sub> ) >98%
Blut (Hct=0,45-0,46)	1210	5,5	654		0,995	Sat(O <sub>2</sub> )>98%
Blut (Hct=0,45-0,46)	1065	5,6	645		0,992	Sat(O <sub>2</sub> )>98%
Blut (Hct=0,45-0,46)	810	6,5	690		0,989	Sat(O <sub>2</sub> )>98%
Blut (Hct=0,45-0,46)	633	15,5	644,7		0,982	Sat(O <sub>2</sub> )>98%
Blut (Hct=0,47)	630	14,3	3660	8,9	0,9976	teilweise oxygeniert
Blut (Hct=0,47)	577	301	3140	7,3	0,9977	teilweise oxygeniert
HbO <sub>2</sub> in Wasser	1000	5,53				150gHb/l
HbO <sub>2</sub> in Wasser	830	5,26				150gHb/l
HbO <sub>2</sub> in Wasser	633	2,9				150gHb/l
HbO <sub>2</sub> in Wasser	594	41,5				150gHb/l

**Tabelle 4.1:** Optische Eigenschaften von Arterien, Blut und Hemoglobin (Hb, HbO<sub>2</sub>) in Wasser, [ROG 99], [PRA 99], [TUC 00]. Für Blut ist in Klammern der Hämatokritgehalt (Hct) angegeben.

### 4.2.1 Experimentelle Methoden

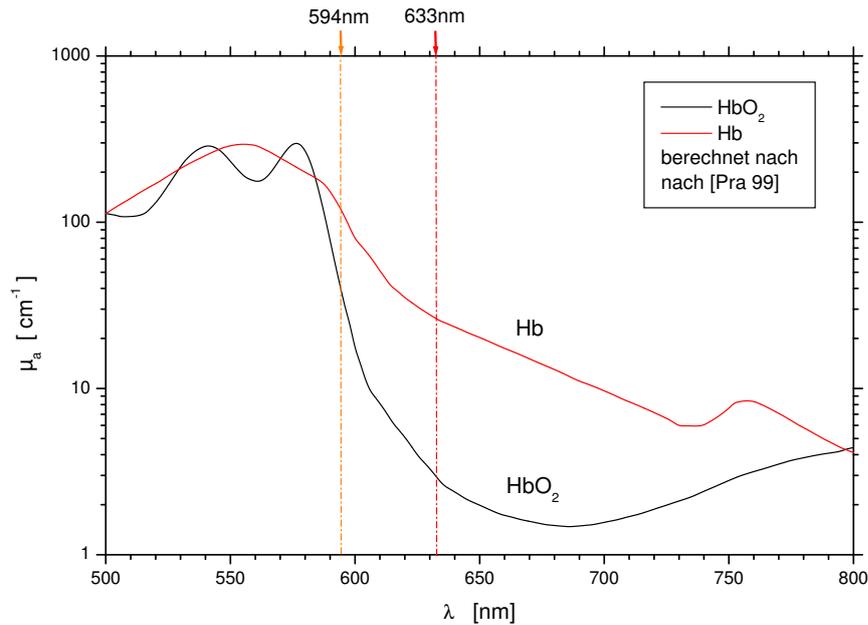


**Abbildung 4.2:** Prinzip der Diffusionspektroskopie

Die zu untersuchende Probe wird mit Licht einer bestimmten Wellenlänge  $\lambda$  beleuchtet. Dies kann durch einen freien, kollimierten oder fokussierten Lichtstrahl erfolgen oder über eine Lichtleitfaser, die dann in Kontakt mit der Probe steht. Letzteres hat den Vorteil, dass Verluste durch den Brechungsindexsprung zwischen Luft ( $n \approx 1$ ) und der Probe ( $n \approx 1,33-1,38$  für biologisches Gewebe) reduziert werden. Die Beleuchtung des stark streuenden Mediums führt

zu einer in etwa hemisphärischen Lichtverteilung. Durch Mehrfachstreuung gelangen die gestreuten Photonen zurück zur Oberfläche der Probe und können dort durch einen Detektor gemessen werden. Auch hier können durch direkte Ankopplung des Detektors über eine Faser an die Oberfläche der Probe Verluste verringert werden.

Zur Beschreibung des Verfahrens lässt sich ein Blutgefäß zunächst als Struktur aus zwei parallelen Schichten betrachten, der Gefäßwand und das darunter befindliche Blut. Die Gefäßwand ist für Wellenlängen im sichtbaren und nah-infraroten Spektralbereich, die für die Diffusionsspektroskopie in Frage kommen, stark streuend. Die Absorption spielt eine untergeordnete Rolle ( $\mu_s \gg \mu_a$ ). Das Blut besitzt sowohl stark streuenden Charakter, als auch signifikante Absorptionseigenschaften, insbesondere bei Wellenlängen von  $\lambda < 600\text{nm}$ . Wird zur Beleuchtung einer solchen Probe eine Wellenlänge verwendet, die im Blut absorbiert wird, so hängt das am Detektor gemessene Signal von der Dicke der Gefäßwand ab. Bei großer Dicke erreichen nur wenige Photonen das Blut, in dem sie durch Absorption verlorengehen. Durch Mehrfachstreuung gelangt ein signifikanter Teil zur Detektionsfaser. Bei kleiner Dicke der Gefäßwand hingegen wird ein Großteil der Photonen zum Blut gelangen und dort absorbiert werden, so dass das Signal am Detektor abnimmt. Aus der gemessenen Intensität am Detektor kann nun nach geeigneter Kalibration auf die Dicke der Gefäßwand geschlossen werden.



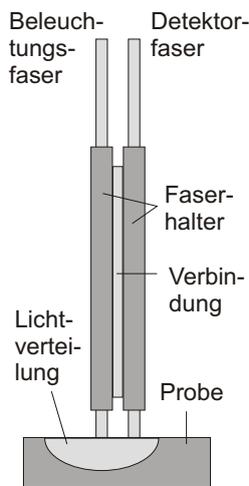
**Abbildung 4.3:** Berechneter Absorptionskoeffizient nach [PRA 99] für Hemoglobin und oxygeniertes Hemoglobin in Wasser.

Durch die Verwendung mehrerer Wellenlängen kann die Genauigkeit des Verfahrens unter Umständen erhöht werden. Als Ansatz wird dabei zunächst die Verwendung von zwei Wellenlängen verfolgt, die dicht beieinander liegen. Dies hat den Vorteil, dass der Streukoeffizient nahezu gleich ist, während die Wellenlängen so gewählt werden können, dass sich der Absorptionskoeffizient stark unterscheidet. Man erwartet somit, dass die Anzahl der Photonen der verschiedenen Wellenlängen, die zur Detektorfaser gelangen bei geringem Unterschied im Streukoeffizienten nahezu gleich ist, wenn die Gefäßwand ausreichend dick ist. Bei zunehmender Reduktion der Gefäßwand wird sich das Verhältnis der Intensitäten der verschiedenen Wellenlängen ändern, da durch die unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten eine unterschiedliche Anzahl an Photonen absorbiert wird. Das Verfahren lässt sich so von den absoluten Intensitäten der einzelnen Wellenlängen entkoppeln.

Wie im Absorptionsspektrum (Abb.4.3) zu sehen, befindet sich im Bereich um 600nm eine steile Absorptionsflanke des Hämoglobins. Aufgrund guter Verfügbarkeit, der sehr guten Strahlqualität sowie ausreichender Leistung sind Helium-Neon-Laser als Lichtquellen gut geeignet. Die Laserübergänge, die im Bereich der Absorptionsflanke liegen, befinden sich bei 633, 612 und 594. Um den Unterschied im Streukoeffizienten gering zu halten bei

gleichzeitig großer Differenz im Absorptionskoeffizienten wurden Laser mit den Wellenlängen 633 und 594nm verwendet.

Die Laserstrahlung wird über dichroitische Spiegel und eine Linse in eine Faser mit einem Kerndurchmesser von  $200\mu\text{m}$  eingekoppelt. Die Auswahl der dichroitischen Spiegel ist dabei von besonderer Bedeutung, da das Design solcher Spiegel für dicht beieinander liegende Wellenlängen schwierig ist.



**Abbildung 4.4:** Faserhalterung.

Die Flanken der „Töpfe“, d.h. der Übergang von hoher Transmission zu hoher Reflektivität, dielektrischer Spiegel sind üblicherweise einige 10nm breit. Die Verwendung von Standardspiegeln bei einer typischen  $45^\circ$ -Anordnung ist daher nicht möglich. Neben der Herstellung eines Spiegels mit speziellem Schichtdesign für die Anwendung kann alternativ der Einfallswinkel der Reflexion so angepasst werden, dass ein Maximum an Reflexion für die eine Wellenlänge bei größtmöglicher Transmission für die andere Wellenlänge erreicht wird. In der hier beschriebenen Versuchsanordnung wurden dielektrische Spiegel verwendet, die für 633nm eine Transmission von ca. 92% und für 594nm eine Reflektivität von ca. 99% bei etwa  $20^\circ$  Einfallswinkel aufwiesen. Die Verluste durch die Fasereinkopplung betragen ca. 80%, so dass die Leistung auf der Probe bei 594nm ca. 81% der Laserleistung (2,9 von 3,55mW) und bei 633nm ca. 73% der Laserleistung (2,03 von 2,78mW) betrug.

Die Beleuchtungsfaser wird in einem Metallröhrchen so fixiert, dass ein Verschieben beim Kontakt mit der Probe vermieden wird. Gleichzeitig sorgt das Metallröhrchen dafür, dass sich die Faser bei den Messungen nicht verbiegen kann. In gleicher Weise wird die Detektionsfaser in ein Metallröhrchen geschoben und so mit dem Röhrchen für die Beleuchtungsfaser verbunden, dass der Abstand der beiden Fasern zueinander fest ist und sie sich auf gleicher Höhe befinden (s. Abb. 4.4). Am Ausgang der Detektionsfaser wird das detektierte Licht wiederum durch dichroitische Spiegel aufgeteilt und separat durch Photodioden gemessen. Dazu muss das divergente Licht zunächst kollimiert und dann auf Detektorgröße fokussiert werden. Zur Unterdrückung von Restlicht der jeweilig anderen Wellenlänge und Hintergrundlicht werden vor den Detektoren Interferenzfilter plaziert.

Die Signale der Photodioden werden durch zwei Verstärker (Gentec ED X-1) 100-fach verstärkt und auf einem digitalen Oszilloskop dargestellt. Der experimentelle Aufbau ist schematisch in Abbildung 4.5 dargestellt.

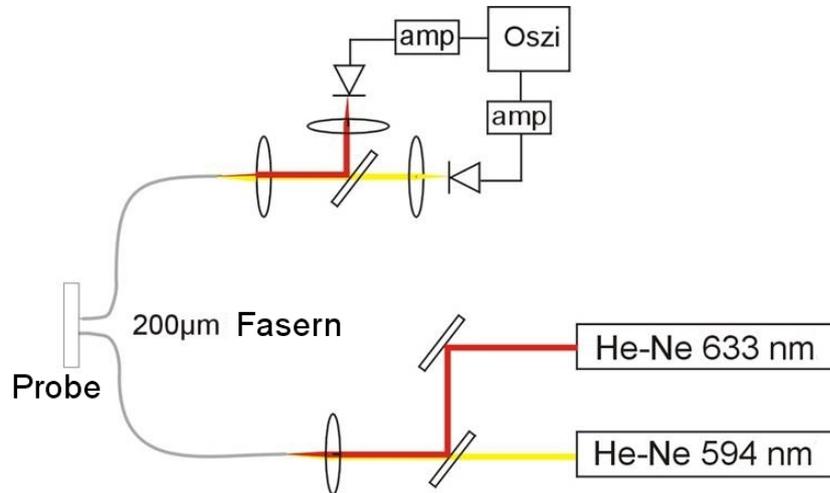
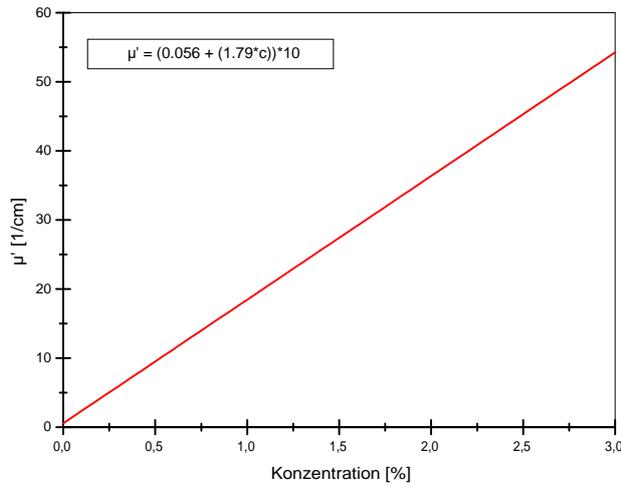


Abbildung 4.5: Experimenteller Aufbau für die Diffusionsspektroskopie.

## 4.2.2 Ergebnisse

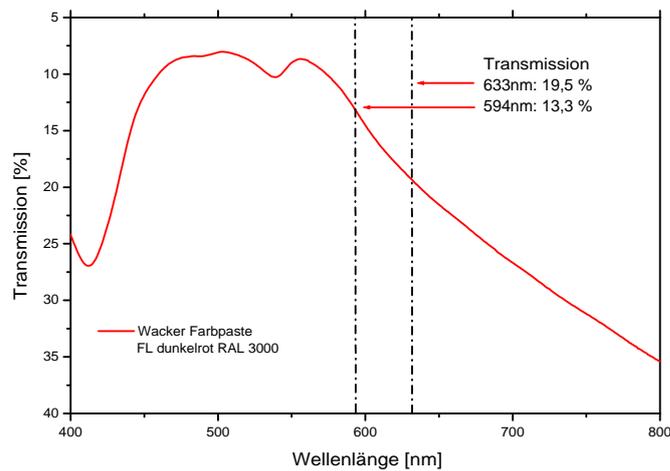
### Untersuchungen an Modellsubstanzen

Die Eignung des experimentellen Aufbaus wurde zunächst an Modellsubstanzen getestet. Ferner können bereits erste Aussagen über die Genauigkeit bzw. Auflösung der Diffusionsspektroskopie gemacht werden. Als Modellsubstanz für streuendes Gewebe wurde eine Lösung aus Wasser und Intralipid-Lösung verwendet. Intralipid ist eine Emulsion aus Fettbestandteilen wie Sojaöl und Wasser, die zur intravenösen Ernährung in der Medizin verwendet wird. Sie ist als Gewebemodell weit verbreitet und in der Literatur ausführlich beschrieben worden, [DRI 89], [VAN 91], [ALL 92]. Durch die Mischung mit Wasser kann der Streukoeffizient bzw. der reduzierte Streukoeffizient  $\mu'_s$  „eingestellt“ werden. Die Absorption ist für Wellenlängen im sichtbaren und nah-infraroten Spektralbereich zu vernachlässigen. Driver gibt eine Formel an, mit der die notwendige Konzentration der Intralipidlösung im Wasser berechnet werden kann, um einen bestimmten Streukoeffizienten zu erhalten, [DRI 89]. Ein Plot dieser Funktion findet sich in Abb.4.6.



C [%]	$\mu'_s$ [ $cm^{-1}$ ]
0,5	9,51
1,0	18,46
1,5	27,41
2,0	36,36
2,5	45,31

**Abbildung 4.6:** links: Reduzierter Streukoeffizient  $\mu'_s$  abhängig von der Intralipidkonzentration in Wasser-Intralipid-Lösung, nach [DRI 89]. rechts: Ausgewählte Werte der im Experiment verwendeten Intralipid-Konzentrationen C und die dazugehörigen reduzierten Streukoeffizienten  $\mu'_s$ .

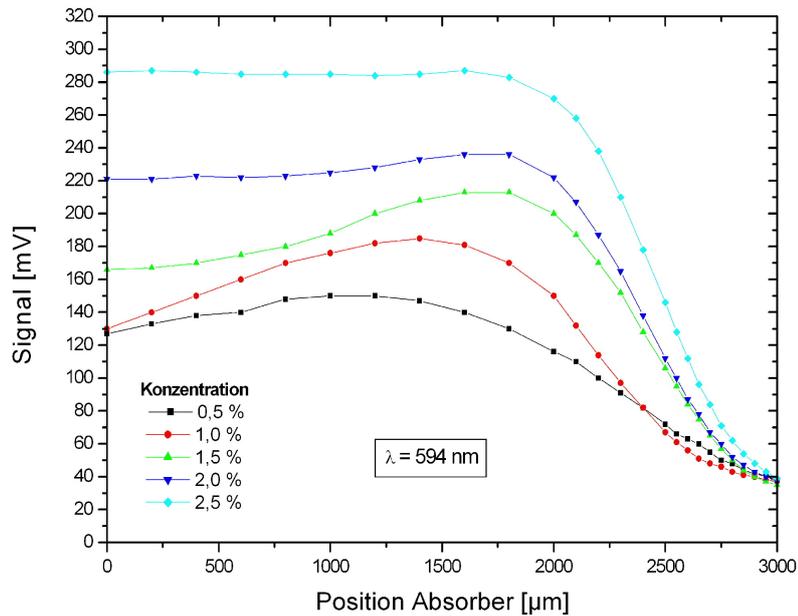


**Abbildung 4.7:** Transmissionsspektrum eines dünnen Films ( $< 50 \mu m$ ) aus der Farbpaste *Elastosil FL Dunkelrot, RAL 3000* der Firma *Wacker Silicone*.

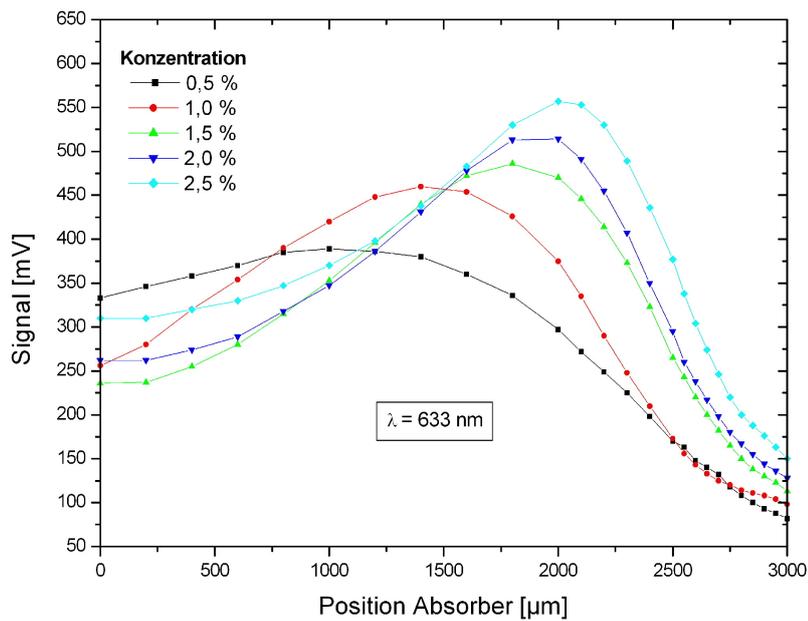
Die Ersetzung des Bluts durch eine Modellsubstanz gestaltet sich weitaus schwieriger. Bei der Verwendung einer Intralipid-Lösung als Modell für die Arterienwand scheidet eine weitere Flüssigkeit zur Simulation des Blutes aus, da sich hierbei ein Vermischen der Substanzen einstellen würde. Das Streu- und Absorptionsverhalten einer festen Substanz zu modellieren ist ebenfalls nicht einfach. Verwendung finden in der Gewebeoptik Materialien wie Silikon oder Agar-Gele, vermischt mit Streupartikeln wie  $\text{TiO}_2$ -Pulver oder Intralipid. Das Streuverhalten dieser festen Proben lässt sich hierdurch zwar kontrollieren, das Einstellen des Absorptionskoeffizienten zweier verschiedener Wellenlängen jedoch nicht. Geeignete Farbstoffe zur Einfärbung der Substanzen sind vorhanden, allerdings entspricht das Absorptionsspektrum nur näherungsweise dem des Blutes. Ein weiterer Nachteil solcher Stoffe sind teilreflektierende Bestandteile, die sich negativ auf die Kontrolle des Streuverhaltens der Proben auswirken. Bei der Auswahl des Blutphantoms müssen daher Kompromisse gemacht werden. In den folgenden Experimenten wurde ein Phantom aus einer Silikonpaste (*Elastosil FL Dunkelrot, RAL 3000* der Firma *Wacker Silicone*) verwendet. Das Transmissionsspektrum ist in Abb.4.7 zu sehen.

Zur Variation des Streukoeffizienten wurden Wasser-Intralipid-Lösungen in verschiedener Konzentration hergestellt und in eine Petrischale gegeben. Die zur Konzentration  $C$  gehörigen reduzierten Streukoeffizienten  $\mu'_s$  finden sich in der Tabelle in Abbildung 4.6. Das Blutphantom wurde an einen Verschiebetisch mit Mikrometerschraube gekoppelt und in der Flüssigkeit parallel zur Oberfläche positioniert. Der Sensor mit Beleuchtungs- und Detektionsfaser wurde in Kontakt mit der Flüssigkeitsoberfläche gebracht und die Probe schließlich mit Licht der beiden Helium-Neon-Laser beleuchtet. Das Streulicht wird über die Detektionsfaser abhängig vom Abstand des Blutphantoms zum Sensor gemessen. Die unterschiedlich dicke Schicht der zwischen Blutphantom und Sensor befindlichen Intralipidlösung simuliert so die Variation der Gefäßwandstärke. In Abbildung 4.8 ist das verstärkte Photodiodensignal abhängig von der Position des Blutphantoms, d.h. des Absorbers, aufgetragen.

Im linken Graph in Abbildung 4.8 zeigt die Kurve für 2,5 % Intralipid-Konzentration einen zunächst horizontalen Verlauf, bis zu einer Annäherung des Blutphantoms auf etwa  $1800\mu\text{m}$  an die Sensorfasern. Bei weiterer Reduzierung des Abstandes fällt das Signal stetig ab. Die anderen Kurven zeigen zunächst einen leichten Anstieg mit einem je nach



(a)



(b)

**Abbildung 4.8:** Signal am Detektor für die beiden Wellenlängen 594nm (a) und 633nm (b) abhängig von der Position des Blutphantoms. Die Position 3000 entspricht einem Abstand des Blutphantoms zur Beleuchtungs- und Detektionsfaser von einigen  $10\mu\text{m}$ .

Konzentration ausgeprägten Maximum, dessen Position ebenfalls vom Streukoeffizienten abhängig ist. Letzteres Verhalten ist im rechten Graphen noch wesentlich deutlicher ausgeprägt. Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten ist auftretende diffuse Reflexion von der Oberfläche des Blutphantoms, die bei einer Wellenlänge von 633nm stärker ausgeprägt zu sein scheint. Bei einem bestimmten Abstand erreichen reflektierte Photonen, die ihren Richtungssinn weitgehend beibehalten die Detektorfaser zusätzlich zu den mehrfach gestreuten Photonen. Auf eine genauere Untersuchung dieses Effektes und eine vollständige Charakterisierung des Blutphantoms wurde verzichtet, da im weiteren Verlauf der Untersuchungen stets auf tierische Arterienproben und humanes Blut zurückgegriffen wurde. Signifikant im linken Graph ist ferner die Abhängigkeit der Anfangswerte bei Position 0 vom Streukoeffizienten, die über den gesamten Kurvenverlauf erhalten bleibt. Die Anzahl der rückgestreuten Photonen nimmt erwartungsgemäß mit zunehmendem Streukoeffizienten zu. Im rechten Graphen ist eine solche Abhängigkeit erst im späteren Kurvenlauf hinter dem Maximum der Kurve für 1,5 % Intralipidkonzentration zu beobachten. Im linken wie im rechten Graph fällt der im Vergleich zu den anderen Kurven unregelmäßige Verlauf der Kurve für eine Intralipid-Konzentration von 1,0 % auf. Eine mögliche Ursache hierfür könnte eine schlecht durchmischte Lösung sein, die dementsprechend Inhomogenitäten aufweist. Bei Position 3000 ist eine weitere Abhängigkeit der Lichtverteilung von der Wellenlänge zu erkennen. Während bei  $\lambda = 594nm$  der Streukoeffizient der Intralipidlösung praktisch keine Rolle spielt sind bei  $\lambda = 633nm$  deutliche Unterschiede für die verschiedenen Streukoeffizienten zu erkennen. Für die kürzere Wellenlänge scheint hier eindeutig die Absorption des Blutphantoms zu dominieren, so dass bei sehr kleinem Abstand  $d$  des Sensors zum Blutphantom nur wenige Photonen die Detektorfaser erreichen. Für die längere Wellenlänge sind auch bei diesem kleinen Abstand offensichtlich noch reflektierende und rückstreuende Eigenschaften des Blutphantoms von Bedeutung. Während die reflektierten Photonen bei kleinem Streukoeffizienten kaum ihre Richtung ändern (Streulänge  $l_s > \text{Abstand } d$ ) und somit nur wenige Photonen zur im Vergleich zum Abstand  $d$  weit entfernten Detektorfaser gelangen können, wird dies mit zunehmendem Streukoeffizienten ( $l_s \leq d$ ) immer wahrscheinlicher, was die höheren Signale bei steigendem Streukoeffizienten erklärt.

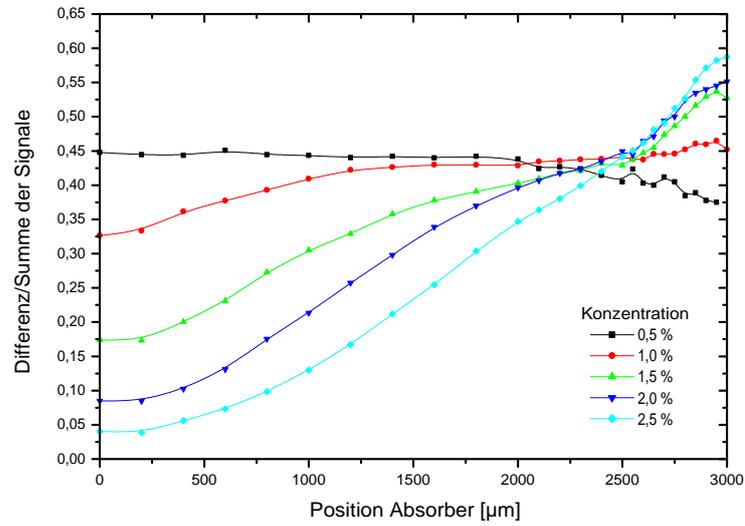
Eine Möglichkeit der Kalibration des Sensors ist die Auswertung des Verhältnisses der

Signale der verschiedenen Wellenlängen zueinander. Die Graphen in Abbildung 4.9 zeigen die Differenz der Signale der beiden Photodioden normiert auf die Summe am jeweiligen Messpunkt. Während für die beiden Konzentrationen 0,5 und 1,0% die Abhängigkeit der ermittelten Werte vom Abstand Sensor-Absorber gering ist, lässt sich für die höheren Konzentrationen eine deutliche Abhängigkeit feststellen. Im Bereich zwischen ca. 2600 und 2850  $\mu\text{m}$  fällt ferner eine relativ geringe Abhängigkeit der Werte vom Streukoeffizienten auf. Die Kurven verlaufen in diesem Bereich zudem nahezu parallel. Für die im Experiment vorherrschenden Bedingung erscheint die Eignung des Sensors zur Abstandsmessung eines Absorbers zur Oberfläche eines stark streuenden Mediums gegeben zu sein. Ohne Kenntnis des genauen Streukoeffizienten beträgt die Unsicherheit des Abstandes bei einem Wert von 0,5 für das Verhältnis von Differenz und Summe der Signale ca.  $80\mu\text{m}$ . Ist der Streukoeffizient und die dazugehörige Kalibrationskurve bekannt, so wäre bei der gegebenen Steigung, eine wesentlich genauere Bestimmung des Abstandes möglich (s.u.).

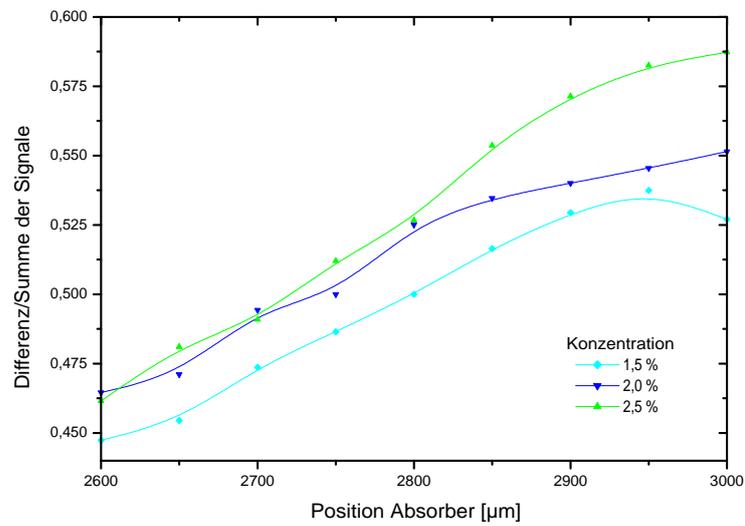
### Untersuchungen an Arterien

Wie in den Untersuchungen in Kapitel 3 standen für die Experimente zur Diffusionsspektroskopie Carotiden von Schafen und Schweinen zur Verfügung. Die Arterien wurden von Resten überflüssigen Fetts und Bindegewebes befreit und an Schläuchen befestigt. Das Lumen wurde anschließend mit frischem humanen Blut gefüllt, welchem ein Antigerinnungsmittel zugesetzt wurde. Mit dem Excimer-Laser wurden durch Scannen der Probe mit Hilfe der motorgetriebenen Verschiebetische bei festem Laserstrahl Schnitte einer Breite von ca.  $650\mu\text{m}$  erzeugt. In Abständen von einigen Scans wurde der Sensor in Kontakt mit dem Schnittboden gebracht und die Signale an den beiden Detektoren für die unterschiedlichen Wellenlängen gemessen.

In Abbildung 4.10 sind die Messkurven für zwei unterschiedliche Schnitte an der gleichen Arterie dargestellt. Erwartungsgemäß fallen die Kurven für  $\lambda = 594$  mit zunehmender Reduktion der Gefäßwandstärke stärker ab als die Kurven für  $\lambda = 633\text{nm}$ . Im Verhältnis von Differenz und Summe der Signale wird dies durch eine Steigerung von 0,2-0,3 vor der Gewebeablation auf Werte um 0,8 nach 18 bzw. 20 Scans deutlich. Vergleicht man die einzelnen Kurven untereinander, so fällt auf, dass beim ersten Schnitt die Werte für  $\lambda = 633\text{nm}$  um fast 40mV unter denen des 2. Schnittes liegen. Für  $\lambda = 594\text{nm}$  sind es

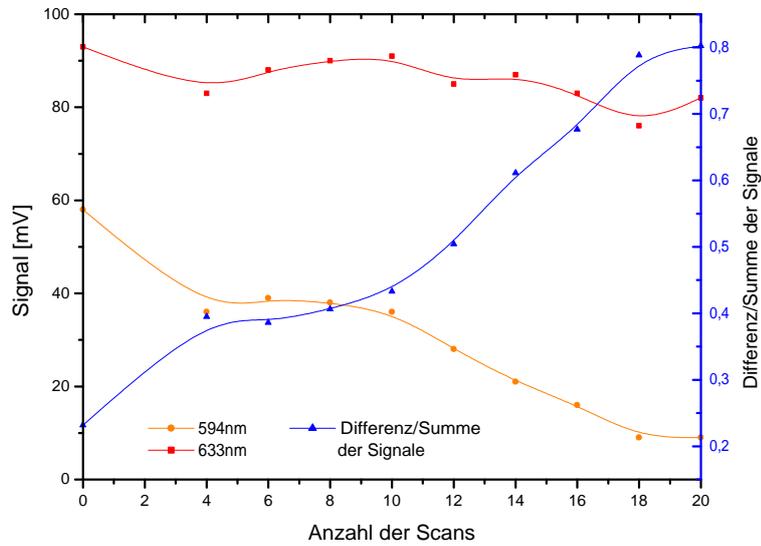


(a)

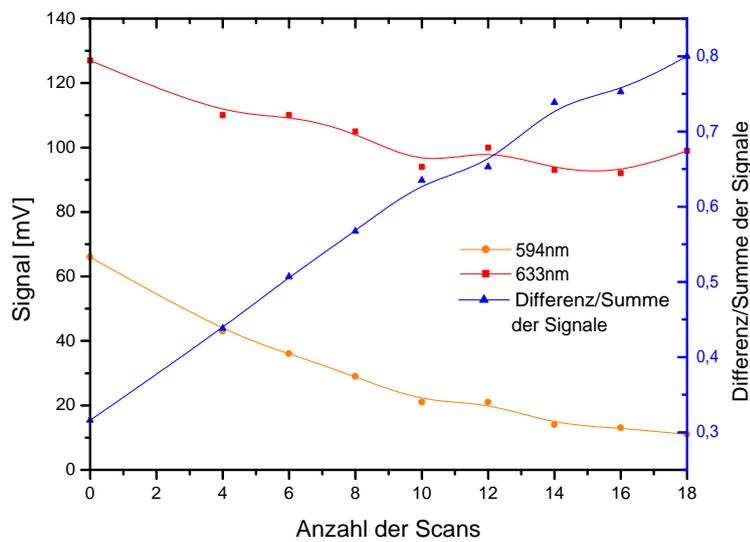


(b)

**Abbildung 4.9:** a) Differenz der Signale normiert auf ihre Summe. b) Bereich zwischen 2600 und 3000  $\mu\text{m}$ .



(a)



(b)

**Abbildung 4.10:** Verstärkte Detektorsignale bei  $\lambda = 594nm$  und  $\lambda = 633nm$  abhängig von der Anzahl der Scans, d.h. der Schnitttiefe. a) und b) repräsentieren 2 unterschiedliche Schnitte an der gleichen Arterie.

etwa 10mV. Eine mögliche Ursache hierfür ist die mit zunehmender Zeit fortschreitende Sedimentation des Blutes bei Stillstand. Die absorbierenden Bestandteile sinken im Plasma langsam nach unten, so dass es am Detektor durch die geringere Absorption in der Tiefe zu einer Signalerhöhung kommt. Auffällig ist auch das Plateau der Kurve für  $\lambda = 594nm$  im Bereich zwischen 4-10 Scans. Auch bei späteren Messungen wurden Kurvenverläufe ähnlicher Art beobachtet. Hier kommen zwei Gründe in Frage. Zum einen die Änderung der optischen Eigenschaften der Gefäßwand oder die Änderung der Abtragate des Gewebes. Beides ist denkbar, da die Arterienwand, wie in Kapitel 2 beschrieben, aus mehreren Schichten unterschiedlicher Bestandteile besteht. Dagegen spricht die Tatsache, dass beim 2. Schnitt an der gleichen Arterie, kein solches Plateau erkennbar ist. Es könnte sich also auch um eine rein lokale Inhomogenität der Gefäßwand handeln.

Nimmt man einen mittleren Wert von  $15\mu m/Scan$  für den Tiefenabtrag bei der verwendeten Fluenz an, so lassen sich die gemessenen Werte näherungsweise in Abhängigkeit der verbleibenden Wandstärke ausdrücken. In Abbildung 4.11 a) werden zur Abschätzung der Genauigkeit bzw. Verlässlichkeit des Verfahrens die „Verhältniskurven“ der beiden Schnitte verglichen. Dazu wird der Offset, d.h. die Differenz der Werte bei unversehrter Gefäßwand, durch Summation des entsprechenden Differenzwertes zur Kurve von Schnitt 1 ausgeglichen. Bei einem festen Wert für das Verhältnis von Differenz und Summe der Signale ergibt sich ein maximaler Kurvenabstand d.h. eine Schwankung von ca.  $50\mu m$ .

Die Steigung der Kurven ist ein Maß für die Auflösung die mit einem solchen Verfahren erreicht werden kann. Bei Annahme eines linearen Kurvenverlaufs erhält man Steigungen von etwa  $500-550\mu m$  (siehe Abbildung 4.11 b)). Neben möglichen Ungenauigkeiten in der Handhabung des Sensors bzw. veränderte Rahmenbedingungen wie die oben angesprochene Sedimentation des Blutes, die später noch diskutiert werden, kann die Genauigkeit der Signalbestimmung der Messwerte zur weiteren Abschätzung der Auflösung verwendet werden. Hieraus ergibt sich unter Berücksichtigung der Ablesefehler bzw. Rundungsfehler (ca. 2%) und der Schwankung der Strahlquellen (ca. 2%) ein relativer Fehler von ca. 7% bei der Bestimmung des Verhältnisses von Differenz und Summe der Signale. Zusammen mit der Geradensteigung und der Berücksichtigung ihrer berechneten Unsicherheit sowie dem Fehler im Offset der Geraden (siehe Abbildung 4.11) erhält man einen mittleren quadratischen Fehler, d.h. eine Unsicherheit bzw. Auflösung bei der Bestimmung der

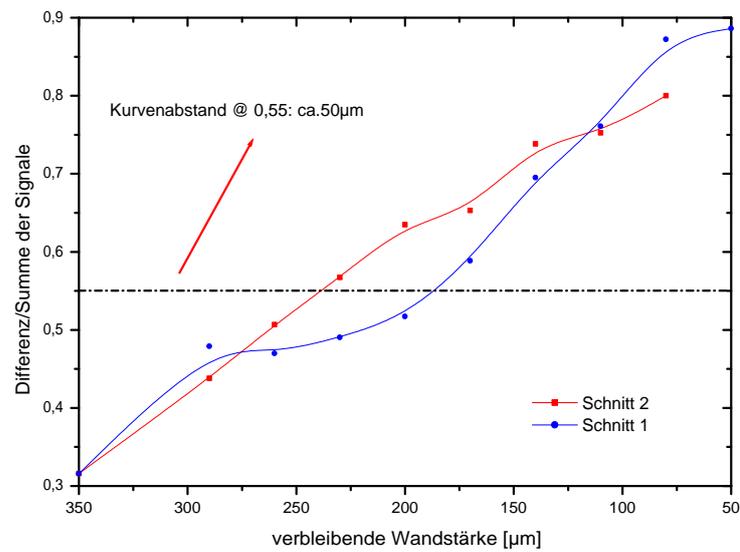
Gefäßwandstärke von ca. 50-70 $\mu$ m je nach verwendeter Kalibrationsgerade.

## Diskussion

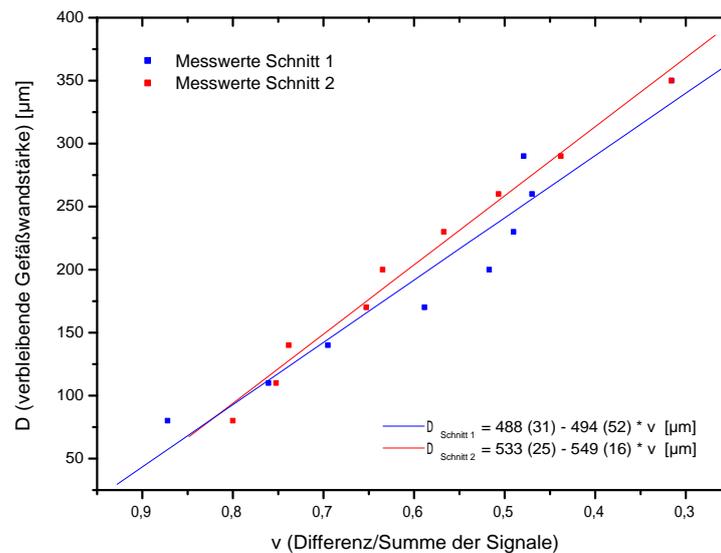
Bei einer verbesserten Kallibration z.B. mit Hilfe eines OCT-Gerätes sowie einer Leistungskontrolle der Strahlquellen scheint eine Steigerung der Auflösung um den Faktor 2 erreichbar zu sein. Neben der stets unbekanntem Ablationsrate des Lasers, die bei Verwendung eines OCT-Gerätes zur Kalibration des Fasersensors im Rahmen der Auflösung des Gerätes bestimmt werden könnte, müsste auch die Homogenität des absorbierenden Blutes gewährleistet sein. Die bereits angesprochene Sedimentation könnte zum einen durch einen schnelleren Messprozess, d.h. weitere Automatisierung, zum anderen durch die Gewährleistung eines Blutflusses verhindert werden. Letzteres wurde bereits im Experiment durch Anschluss einer entsprechenden Pumpe realisiert. Allerdings bedarf es hier noch weiterer technischer Entwicklung, da es durch den Einsatz der Pumpe zu Schaum- und Blasenbildung im Blut kam, so dass eine optische Homogenität des Blutes nicht gewährleistet war. Weiterhin erwies sich die Aufrechterhaltung des Drucks bei gleichzeitig ausreichendem Blutfluss mit den vorhandenen Mitteln als schwierig.

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor besteht in der Handhabung des Sensors. Zwei Probleme treten hier auf: eine mögliche Verkippung des Sensors relativ zur Oberfläche der Probe und ein unterschiedlicher Anpressdruck der Fasern auf das Gewebe. Im Experiment konnte die Verkippung des Sensors durch den Versuchsaufbau ausgeschlossen werden. In einer möglichen Freihandanwendung bedarf es hier aber einer Lösung. Ähnliches gilt für den Anpressdruck der Fasern auf das Gewebe. Im Experiment konnte zumindest der Kontakt zur Probe durch Installation einer stark vergrößernden Kamera kontrolliert werden. Als Alternative wurde die Verwendung von Kontaktdrähten getestet.

Unmittelbar neben Beleuchtungs- und Detektionsfaser wurden zwei Kupferdrähte auf gleicher Höhe mit den Faseroberflächen installiert und an eine Stromversorgung (9V Batterie) angeschlossen. Wird der Fasersensor nun in Kontakt mit der Probe gebracht, so berühren auch die Kupferdrähte die Probe und es fließt ein Strom, der hochohmig z.B. am Oszilloskop gemessen werden kann. Nachteilig erweist sich hier die Abhängigkeit des Stroms vom Flüssigkeitsgehalt der Probe und die relativ schnelle Oxidation der Kontaktflächen der Kupferdrähte, wodurch die Leitfähigkeit gemindert wird. Eine Aussage



(a)



(b)

**Abbildung 4.11:** a) Vergleich der „Verhältniskurven“ der beiden unterschiedlichen Schnitte zur Abschätzung der Unsicherheit der Gefäßwandbestimmung. b) Lineare Fits zur Abschätzung der Genauigkeit bzw. Auflösung des Sensors. In den Geradengleichungen ist in Klammern jeweils die Unsicherheit der Parameter angeben.

über den Anpressdruck lässt sich genau wie bei einer rein optischen Kontrolle durch eine Kamera nicht treffen. Hier wäre die Verwendung von miniaturisierten Drucksensoren denkbar.

### 4.3 Interferometrische Verfahren

Zur ein- bzw. zweidimensionalen Messung von Schichtdicken biologischen Gewebes kommen insbesondere interferometrische Verfahren in Frage. Mit Hilfe von Interferometern lassen sich durch Ausnutzung der zeitlichen Kohärenz des Lichtes Lichtlaufzeiten im fs-Bereich messen, während man durch einfache optische Detektoren auf den ps-Bereich beschränkt ist. Diese Möglichkeit führt zu Ortsauflösungen im  $\mu\text{m}$ -Bereich, wenn die Laufzeitunterschiede des Lichtes mit Hilfe der Lichtgeschwindigkeit im Medium in eine Wegstrecke umgerechnet werden. Basierend auf dem Prinzip des Michelson Interferometers werden im Folgenden die Optische Kohärenz Tomografie (OCT) und ein in der Literatur als Time Gating Tomography (TGT) bezeichnetes Verfahren kurz vorgestellt und die Eignung als Therapiekontrolle untersucht. Neben Messungen an extrahierten Arterien und Modellsstanzen werden auch die Ergebnisse von in vivo Untersuchungen präsentiert, die in Zusammenarbeit mit dem *Institute of Applied Physics* der *Russian Academy of Science (RAS)* in Nizny Novgorod in Russland und der dort ansässigen Klinik *State Medical Academy* durchgeführt wurden.

#### 4.3.1 Time Gating Tomography

##### Experimentelle Methoden

Als Strahlquelle für ein Michelson Interferometer wird ein Moden-gekoppelter Titan Saphir Laser (Mira, Firma Coherent) verwendet mit einer mittleren Leistung von ca. 600mW bei einer Repetitionsrate von etwa 80MHz. Die Pulsdauer der emittierten Pulse liegt zwischen 60 und 150fs. Als Strahlteiler wird ein spezieller dielektrischer Spiegel oder ein Strahlteilerwürfel verwendet. Im Falle des Strahlteilerwürfels müssen die Nachteile der zeitlichen Pulsverlängerung durch Dispersionseffekte in Kauf genommen werden, die beim dielektrischen Spiegel vernachlässigt werden können. In einem Arm des Interferometers

befindet sich das zu untersuchende Objekt. Der andere Arm ist in seiner Länge durch die Anordnung der Spiegel auf einem Verschiebetisch veränderbar (Delay Line). Alternativ kann auch der Probenarm verfahren werden, was allerdings nur bei kleiner Probengröße in in vitro Versuchen praktikabel ist. Die Pulse des Lasers werden am Strahlteiler (ST) aufgeteilt und durchlaufen den Proben- und Referenzarm. Im Probenarm wird das Laserlicht mit der Linse L1 auf die Probe fokussiert, von der Probe zurückgestreut, durch L1 wieder kollimiert und mit der Linse L2 auf einen nichtlinearen Kristall (BBO) fokussiert. Das verwendete Material BBO<sup>1</sup> hat bei guter Konversionseffizienz eine deutlich höhere Zerstörschwelle im Vergleich zu anderen Materialien. Dies ist bei den hohen Spitzenintensitäten bei der Frequenzkonversion von fs-Pulsen von besonderer Bedeutung. Der Kristall ist gemäß einer TypII-Phasenanpassung geschliffen, da die Erzeugung der Frequenzverdopplung der Einzelstrahlen dadurch unterdrückt wird [DMI 97][BAI 98][HAU 96]. Der Teil des Pulses, der den Referenzarm durchläuft wird ebenfalls über die Linse L1 auf den Kristall fokussiert und durch die Anordnung mit dem Pulsteil des Probenarms im Kristall zur Kreuzung gebracht. Im Kreuzungsvolumen wird gemäß der Gesetze der nichtlinearen Optik die Summenfrequenz der überlagerten Wellen gebildet, die aus Gründen der Impulserhaltung in der Winkelhalbierenden des Kreuzungswinkels abgestrahlt wird. Dieses Messprinzip der Autokorrelation bzw. Kreuz-Korrelation<sup>2</sup> wird oftmals zur Pulsvermessung ultrakurzer Laserpulse verwendet. Die Untersuchung biologischer Proben wie z.B. Schweinehaut mit dieser Technik wurde beispielsweise von Baigar et al. und Fujimoto et al. demonstriert [FUJ 86], [HAU 96], [BAI 98].

Da die Frequenzen der einfallenden Wellen bis auf marginale Unterschiede durch Dispersion in den unterschiedlichen optischen Wegen gleich sind, entspricht die Summenfrequenz einer Frequenzverdopplung der Laserfrequenz. Die im BBO-Kristall erzeugte Strahlung wird mit einer Photodiode detektiert. Alternativ kann auch ein Photomultiplier verwendet werden. Zwischen Kristall und Detektor kann störende Strahlung wie die Grundwellenlänge des Lasers mit Hilfe eines Filters und aufgrund der gekreuzten Anordnung auch räumlich mittels einer Blende unterdrückt werden, was ein bedeutender Vorteil dieser Versuchsanordnung ist. Es wird natürlich immer nur dann ein Summenfrequenzsignal

---

<sup>1</sup>Beta-Barium-Borat

<sup>2</sup>Überlagerung zweier unterschiedlicher Pulse

detektiert, wenn sich die Teilpulse der beiden Interferometerarme exakt im BBO-Kristall treffen. Anders ausgedrückt ist dies genau dann der Fall, wenn die optischen Weglängen in den Interferometerarmen bis auf eine Ungenauigkeit, die durch die Pulslänge des Laserpulses definiert ist, übereinstimmen. Diese Ungenauigkeit lässt sich in einer ersten Näherung bestimmen, indem man die zeitliche Pulsdauer  $\tau$  in eine räumliche Länge  $z$  des Pulses umrechnet mit:

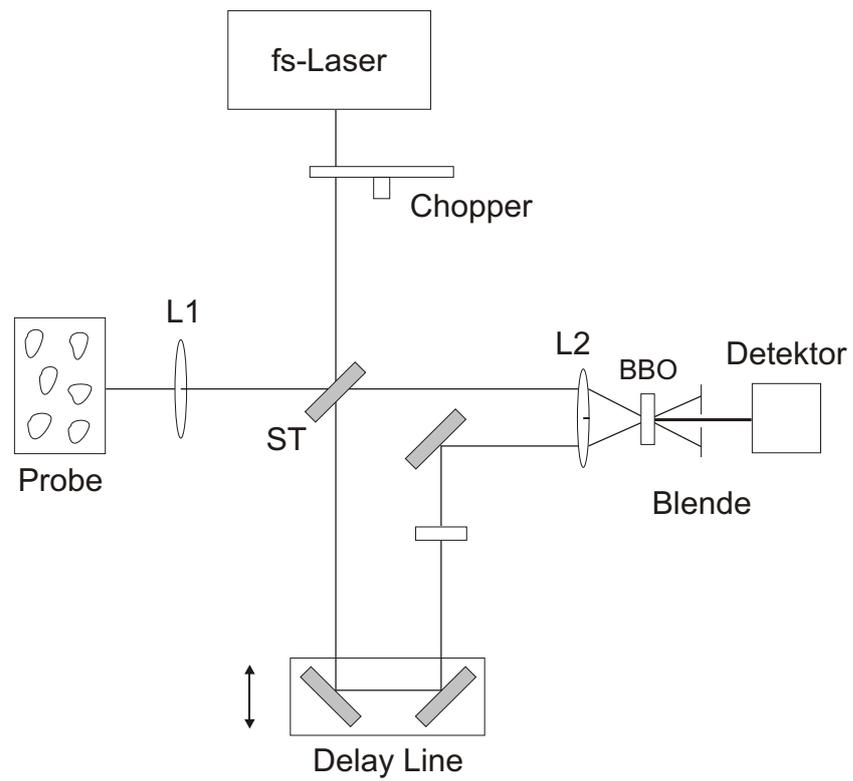
$$\tau \cdot c = z$$

Für eine Pulsdauer des fs-Oszillators von ca. 70fs erhält man eine räumliche Pulslänge und damit die maximale Differenz der Armlängen, um ein Signal zu detektieren, von  $z = 23\mu\text{m}$ . Analog zum optischen Auflösungsvermögen, kann die halbe FWHM-Breite der gaußförmigen Autokorrelationsfunktion (siehe Abbildung 4.13) als die erreichbare räumliche Auflösung in der Tiefe definiert werden.

Zur weiteren Unterdrückung von Rauschsignalen erfolgt die Signalverstärkung der Photodiode durch einen Lock-In-Verstärker. Hierzu wird das Licht des Mira-Oszillators mit Hilfe eines Choppers moduliert. Um das Auftreten von Schwebungen zu vermeiden, wird die Modulationsfrequenz weit entfernt von der Repetitionsfrequenz des Lasers gewählt. Der Lock-In-Verstärker wird über einen Rechner angesteuert und kann zusätzlich über ein Oszilloskop ausgelesen werden. Die Änderung der Länge des Referenzarms erfolgt durch einen schrittmotorgetriebenen Verschiebetisch, der ebenfalls über einen Rechner angesteuert wird. Den Versuchsaufbau zeigt in einer Skizze Abbildung 4.12.

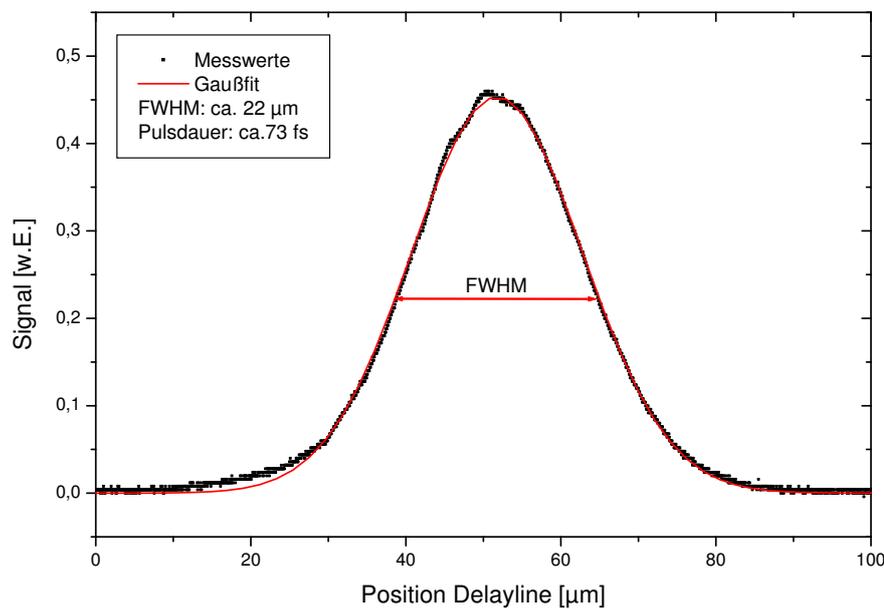
## Ergebnisse

Die Demonstration der im vorigen Abschnitt dargestellten Methode soll hier in einigen, typischen Beispielen gezeigt werden. Im weiteren Verlauf der Forschungsarbeiten zur Extraluminale Laserangioplastie wurde auf die Technik der TGT nicht weiter zurückgegriffen, da hier zunächst die Detektierbarkeit der Grenze zwischen Arterienwand und Blut im Vordergrund stand, wofür ein System mit entsprechenden Applikatoren insbesondere für die in vivo Untersuchungen benötigt wurde. Die TGT ist Thema zukünftiger Forschungsarbeiten zur kontrollierten fs-Laser-Materialbearbeitung, für die der vorgestellte Aufbau die Grundlage bildet.



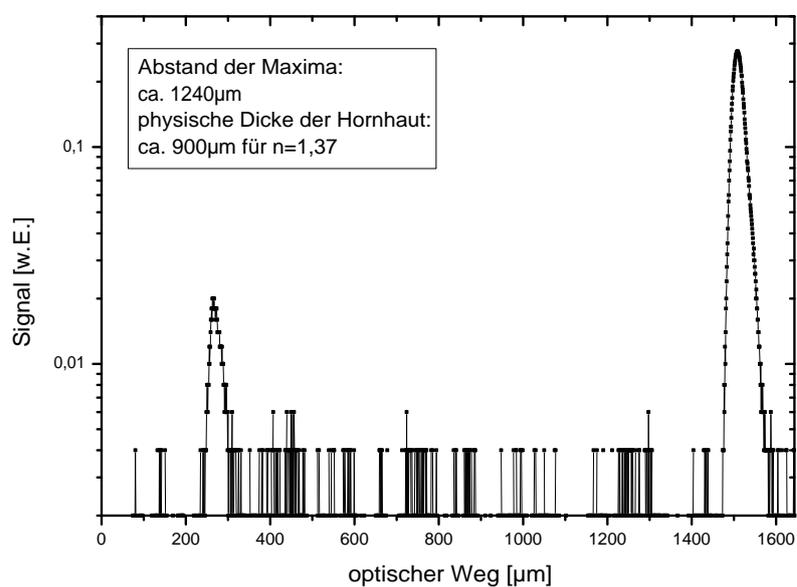
*Abbildung 4.12:* Aufbau für die Time Gating Tomography.

Wie bereits erwähnt, definiert die Pulsdauer des Lasers die räumliche Tiefenauflösung. Die entsprechende Autokorrelationsfunktion ist in Abbildung 4.13 dargestellt. Aufgetragen ist hier die gemessene Intensität der Summenfrequenz abhängig von der Position der Delayline. Der mit den Messpunkten sehr gut übereinstimmende Gaußfit ergibt eine Halbwertsbreite von ca.  $22\mu\text{m}$ , was einer Pulsdauer von ca.  $73\text{fs}$  entspricht. Als Tiefenauflösung ergibt sich somit ein Wert von ca.  $11\mu\text{m}$ .



**Abbildung 4.13:** Autokorrelationsfunktion der Laserpulse des Mira-Oszillators zur Bestimmung der Pulsdauer und Tiefenauflösung.

Die Bestimmung der Schichtdicke von biologischem Gewebe wurde exemplarisch an der Cornea eines Schweineauges durchgeführt (Abbildung 4.14). Die Dicke der Hornhaut lässt sich anhand der Maxima feststellen, die durch Reflexion an den Grenzflächen „Luft - Cornea“ und „Cornea - vordere Augenkammer“ entstehen. Nach Korrektur des optischen Weges durch den Brechungsindex der Cornea von ca.  $n_{\text{Cornea}} = 1,377$  ergibt sich eine physische Dicke der Cornea von ca.  $900\mu\text{m}$ .

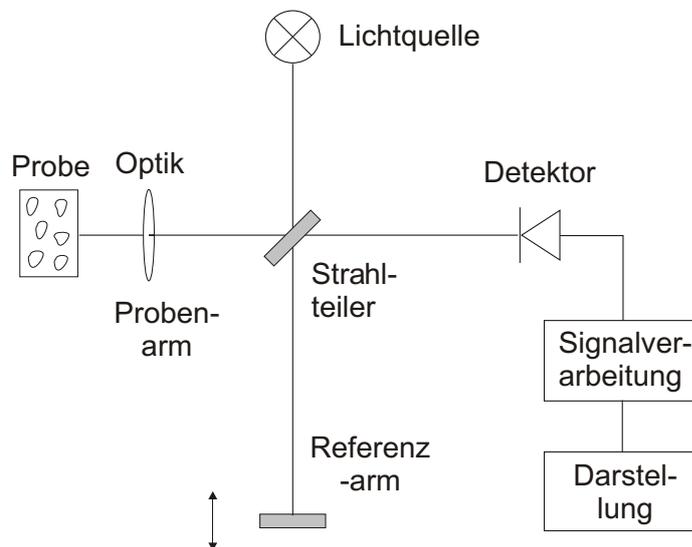


**Abbildung 4.14:** Messung an einem Schweineauge in vitro. Das Signal ist logarithmisch aufgetragen.

### 4.3.2 Optische Kohärenztomografie

#### Überblick

Die Optische Kohärenztomografie hat bereits in einige Bereiche der Medizin Einzug in den klinischen Alltag gefunden. In der Ophthalmologie kann sehr präzise der optische Apparat und der Kammerwinkel vermessen werden, [BAI 04], [HUA 04]. Der Augenhintergrund kann hochauflösend dargestellt werden, [MOR 04], [ANG 04]. Durch die Verwendung infraroten Lichts können auch tiefer liegende Schichten der Netzhaut detektiert werden. Ablösungen lassen sich so frühzeitig erkennen. In vielen anderen Bereichen wird die OCT derzeit im klinischen Alltag erprobt, [BAG 02], [FEL 98], [SER 97], [SHA 01], [FUJ 99]. Analog zur oben beschriebenen time gating Technik wird auch bei der OCT ein Interferometer benutzt, um Laufzeiten von Licht mit fs-Genauigkeit zu messen. Ausgenutzt wird hierzu die geringe Kohärenz breitbandiger Lichtquellen wie Superlumineszenzdiolen, Faserlaser oder fs-Laser. Das Spektrum der fs-Laser kann zudem mit Hilfe speziell strukturierter, sogenannter photonischer Fasern durch Kontinuumerzeugung erheblich verbreitert werden. Eine Auswahl geeigneter Lichtquellen, mit denen OCT-Systeme realisiert wurden, bietet Tabelle 4.2.



**Abbildung 4.15:** Prinzipskizze der Optischen Kohärenztomografie (OCT)

Lichtquelle	Zentralwellenlänge [nm]	Bandbreite [nm]	axiale Auflösung [ $\mu\text{m}$ ]	Leistung	Referenz
LED	800, 1300, 1550	50-100	ca. 3	20-300 $\mu\text{W}$	Derickson et al, Knüttel et al
Superlumineszenz Diode (SLD)	800, 1300	20-50	ca. 10	1-10 mW	
Titan Saphir Kristall (Fluoreszenz)	780	144	1,5		[CLI 94]
Moden gekoppelter Titan Saphir Laser	um 800	50-145	1,5	ca. 500 mW	[BOU 95]
Moden gekoppelter Chrom Forsterite Laser	um 1280	75	10	30 mW	[FUJ 99]
Erbium-Faserlaser	1550	80	16	100 mW	[BOU 98]
Thulium-Faser (Fluoreszenz)	1810		18	7 mW	[BOU 98]
Photonische Kristall Faser	725	325	0,5	27 mW	[POV 02]

**Tabelle 4.2:** Auswahl geeigneter breitbandiger Lichtquellen für die OCT.

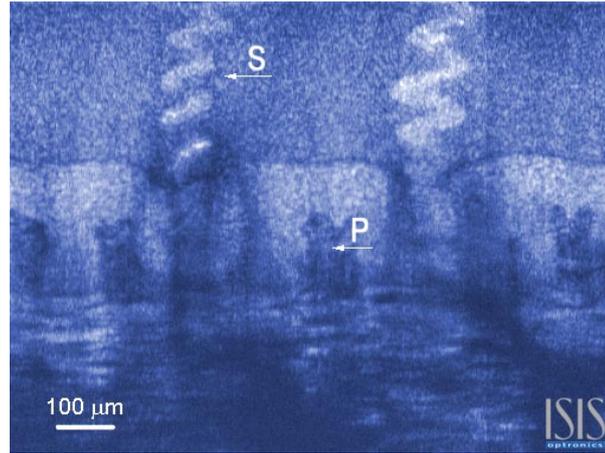
Die extreme Breitbandigkeit der Lichtquellen geht einher mit einer sehr kurzen Kohärenzlänge, da diese beiden Größen über eine Fouriertransformation miteinander verknüpft sind. Legt man ein gaußförmiges Spektrum der Lichtquelle zugrunde, so lässt sich aus der Bandbreite  $\Delta\lambda$  bei gegebener Zentralwellenlänge  $\lambda_0$  die Kohärenzlänge  $l_c$  bestimmen.

$$(4.29) \quad l_c = \frac{2 \cdot \ln(2)}{\pi} \cdot \frac{\lambda_0^2}{\Delta\lambda}$$

Die kurze Kohärenzlänge bewirkt, dass die Interferometerarme in ihrer optischen Weglänge sehr genau übereinstimmen müssen, damit ein Interferenzsignal gemessen werden kann, da nur kohärente Teilwellen des Lichts interferieren. Der Unterschied in der optischen Weglänge muss demnach kleiner als die Kohärenzlänge der Lichtquelle sein. Es wird nun in einem Arm des Interferometers der Spiegel durch das zu untersuchende Objekt ersetzt und so ein Interferenzsignal aus der Überlagerung des vom Objekt zurück gestreuten Lichts mit dem Licht aus dem Referenzarm erzeugt. Wird die Länge des Referenzarms verändert, so erhält man aus der entsprechenden Tiefe des Objekts, die in der optischen Weglänge mit der optischen Weglänge des Referenzarms übereinstimmt, das Interferenzsignal. Wird das Objekt nun gleichzeitig lateral verfahren (bzw. der Strahl lateral gescannt), können zwei- oder dreidimensionale Bilder (Tomogramme) generiert werden. Die Intensität des Interferenzsignals wird dazu für jede „Position“ des Referenzarms in eine Graustufe umgerechnet. Die Scangeschwindigkeit in lateraler Richtung bestimmt zusammen mit der Scanfrequenz in der Tiefe (z-Richtung) die Anzahl der Bildpunkte des Tomogramms.

Der prinzipielle Aufbau eines OCT-Gerätes zeigt Abbildung 4.15, ein Tomogramm der Hautschichten am menschlichen Handballen ist in Abbildung 4.16 dargestellt.

**Auflösung** Die Auflösung von OCT-Geräten in axialer Richtung wird hauptsächlich von der Breitbandigkeit der Lichtquelle bestimmt und entspricht somit der Halbwertsbreite der Autokorrelationsfunktion des Interferometers bzw. der Kohärenzlänge  $l_c$  (siehe Gleichung 4.29). Durch den höheren Brechungsindex verbessert sich die Auflösung in biologischem Gewebe um den Faktor  $n_{\text{Gewebe}}/n_{\text{Luft}}$  im Vergleich zur in Luft gemessenen Autokorrelationsfunktion. OCT-Geräte, die Superlumineszenzdioden verwenden er-



**Abbildung 4.16:** OCT Bild der Haut am Handballen. Gut zu erkennen sind die spiralförmigen Schweißdrüsen, [KNÜ].

reichen Auflösungen im Bereich von  $10\mu m$ , modengekoppelte Laser mit Bandbreiten über 100nm im Bereich von wenigen  $\mu m$ . Eine solche Auflösung lässt sich auch mit LED's erreichen, die aber den Nachteil der geringen Leistung aufweisen. Mit Hilfe von sogenannten photonischen Kristallfasern lassen sich sogar Spektren von einigen 100nm erzeugen. Dies geschieht über die Anregung nichtlinearer Prozesse in den Fasern durch ultrakurze Laserpulse. Hierdurch wird ein sogenanntes Superkontinuum erzeugt. Auf dieser Basis konnten Auflösungen in biologischem Gewebe von  $0,5\mu m$  demonstriert werden.

Die laterale Auflösung wird hauptsächlich durch die optische Abbildung auf dem zu untersuchenden Objekt bestimmt und beträgt in etwa die Halbwertsbreite des Lichtspots auf dem Objekt. Mit der Brennweite  $f$  der Abbildungslinse und dem Strahldurchmesser auf der Abbildungslinse  $d$ , also der numerischen Apertur  $NA$ , lässt sich die laterale Auflösung  $\Delta x$  bestimmen:

$$(4.30) \quad \Delta x = \frac{4\lambda f}{\pi d} = \frac{2\lambda}{\pi NA}$$

Anzumerken ist hier noch die Tatsache, dass sowohl axiale als auch laterale Auflösung mit zunehmender Scantiefe in das Objekt abnehmen. In lateraler Richtung ist dies in erster Linie durch die Strahlpropagation und Spotverbreiterung durch Streuprozesse im Gewebe bedingt. In axialer Richtung tragen mehrfach gestreute Photonen zum Messsignal bei,

wenn sie die gleiche optische Weglänge zurückgelegt haben, wie einfach zurück gestreute Photonen. Dies führt zu einer Verbreiterung des Messsignals.

**Wellenlänge** Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, nimmt die Streuung in biologischem Gewebe mit der Wellenlänge ab, während die Absorption zunimmt, wenn der Wellenlängenbereich oberhalb 600nm betrachtet wird. Für viele Anwendungen ist neben der Auflösung auch die Eindringtiefe der Strahlung wichtig, um Strukturen in der Tiefe detektieren zu können. Arteriell Gewebe ist sehr stark streuendes Gewebe, so dass für die OCT eine Wellenlänge gewählt werden muss, die einerseits möglichst langwellig ist, um die Streuung im Gewebe zu verringern, andererseits aber nicht im Bereich der Absorptionsbanden des Wassers liegt. Aus diesem Grund wird für stark streuende Gewebe oftmals eine Wellenlänge um 1300nm gewählt, da hier auch breitbandige Strahlquellen wie SLD's oder z.B. der modengekoppelte Chrom-Forsterite Laser verfügbar sind. Möglich wären auch Wellenlängen um 1550nm oder 1800nm, da hier „Lücken“ in den Absorptionsbanden des Wassers sind, wie in [BOU 98] demonstriert wurde.

Durch die Verwendung mehrerer oder sehr breitbandiger Quellen, lassen sich die erhaltenen Bilder zudem wellenlängenabhängig auswerten. Dieses als spektrale OCT bezeichnete Verfahren wurde beispielsweise von Morgner et al., [MOR 00], demonstriert. Durch das unterschiedliche Absorptionsverhalten der im Gewebe vorhandenen Chromophore lassen sich durch die spektrale OCT zusätzliche Informationen über die untersuchte Probe gewinnen.

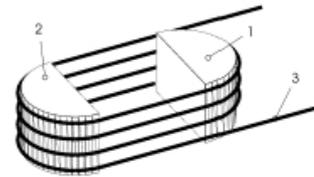
**Interferometerdesign und Scanner** Die technische Ausführung von OCT-Systemen soll in diesem Abschnitt nur kurz angeschnitten werden. Für weitergehende Informationen wird auf die Literatur verwiesen, [BOU 02].

Die meisten OCT-Systeme arbeiten auf der Basis eines faseroptischen Interferometers. Vorteile hiervon sind vor allem die Unempfindlichkeit der Komponenten gegen Erschütterungen, Wärme und andere äußere Einflüsse, sowie die Möglichkeit, ein sehr kompaktes Gerät bauen zu können. Durch Verwendung von Single-Mode Fasern wird gewährleistet, dass nur ein transversaler Mode der Strahlung zum Interferenzsignal beiträgt. Weiterhin lässt sich so eine optimale optische Abbildung auf die Probe gewährleisten, was zu einer

guten lateralen Auflösung führt. Ein großes Augenmerk muss bei der Verwendung von Fasern auf die Kompensation der Dispersionsunterschiede in den Interferometerarmen gelegt werden, da diese zu einer Verbreiterung des Signals führen.

Zur optischen Weglängenveränderung (z-Scanner) werden hauptsächlich zwei verschiedene Verfahren verwendet:

Zum einen können die Fasern durch Piezoelemente gestreckt werden. Um die erforderliche Längenänderung zu erhalten werden die Fasern dazu in mehreren Umdrehungen auf die bewegten Elemente aufgewickelt (siehe 4.17). Bei geschicktem Design kann so auf eine Auskopplung des Lichts im Referenzarm verzichtet werden.



**Abbildung 4.17:** Faserstreckter der Firma 4-Optics: verschiebbare Elemente (1 und 2) und Faser (3).

Zum anderen besteht die Möglichkeit, die Weglänge außerhalb der Faser durch Bewegung des Referenzspiegels zu ändern. Hier wurden im Laufe der Entwicklung der OCT-Systeme verschiedene Lösungen präsentiert, die von einfachen Translationstischen bis hin zu rotierenden Würfeln und Phasengittern reichen. Mit Hilfe von den beiden letzteren konnten Scanraten im kHz-Bereich realisiert werden, [SZY 98], [ROL 98], [TEA 97], während Faserstreckter meist im Bereich von 100Hz arbeiten.

**Signalverarbeitung** In diesem Abschnitt soll kurz auf das wesentliche Messprinzip der OCT eingegangen werden.

Durch das kontinuierliche Scannen des Referenzarms des Interferometers erfährt das Messsignal eine Dopplerverschiebung, die sich aus der Scangeschwindigkeit und der Frequenz der Strahlung ergibt.

Es lässt sich zeigen, dass nur das Interferenzsignal mit der Dopplerfrequenz moduliert ist, während die beiden Gleichanteile unberührt bleiben. Diese lassen sich auf einfache Weise elektronisch herausfiltern. Wird der dazu verwendete Hochpass mit einem Tiefpass gekoppelt, so lassen sich weitere unerwünschte Signale unterdrücken und nur das im Frequenzband des Bandpasses liegende Interferenzsignal wird elektronisch weiterverarbeitet.

## Messungen

Um die Eignung der OCT als Therapiekontrolle für das ELAN-Verfahren zu zeigen wurden folgende Untersuchungen sowohl an extrahierten Arterien als auch an Arterien in vivo vorgenommen:

- Bestimmung der maximal messbaren Wandstärke
- Bestimmung des Kontrasts zwischen Blut und Arterienwand
- Unterscheidbarkeit der unterschiedlichen Schichten
- Detektion unterschiedlicher Stadien der Arteriosklerose

Für die Untersuchungen standen drei verschiedene OCT-Systeme zur Verfügung. Ein System der Firma 4-Optics und zwei Systeme des *Institute of Applied Physics* der *Russian Academy of Science (RAS)* in *Nizny Novgorod* in Russland. Alle Systeme sind auf einem faseroptischen Interferometer aufgebaut mit einer SLD als Lichtquelle. Zwei Systeme arbeiteten bei einer Wellenlänge von ca. 1300nm, ein System bei ca. 800nm. Die technischen Daten der Geräte sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst.

In ersten Versuchen wurden mit dem Gerät der Firma 4-Optics arterielle Proben von Schafen und Kaninchen ca. 24h post mortem vermessen. Die Proben wurden dazu mit Kochsalzlösung gefüllt und unter einen Druck von ca. 100mmHg gesetzt. Es wurden scans längs des Gefäßes und in Querrichtung durchgeführt. Um die maximal messbare Wandstärke zu evaluieren, wurden ferner stark reflektierende und stark streuende Materialien in das Gefäß eingebracht. Der Leistungsverlust im Gewebe konnte so empirisch abgeschätzt werden.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde ein OCT-Gerät der russischen Gruppe aus Nizhny Novgorod verwendet. Die Wellenlänge betrug hier wie in Tabelle 4.3 aufgeführt 830nm. Es wurden zwei verschiedene Optiken mit unterschiedlicher numerischer Apertur verwendet, da die maximal messbare Wandstärke bei geringerer numerischer Apertur aufgrund der größeren Rayleigh-Länge der Strahltaile größer sein sollte, auf Kosten der etwas schlechteren lateralen Auflösung. Gemessen wurden neben Arterien, die mit Kochsalzlösung gefüllt waren, auch die Grenzschicht bzw. der Übergang zwischen Arterienwand und Blut.

Hersteller	4Optics	IAP RAS <sup>a</sup>	IAP RAS
Zentralwellenlänge	1300nm	830nm	1300nm
Bandbreite	60nm	25nm	50nm
Tiefenauflösung	10 $\mu$ m	15 $\mu$ m	15 $\mu$ m
laterale Auflösung	10 $\mu$ m	15 $\mu$ m	15 $\mu$ m
Bildaufbau	ca. 3s	ca. 2s	ca. 2s
typische Bildgröße	3x2,3mm	2x2mm	2x2mm
Leistung auf der Probe	<1mW	0,75mW	0,75mW
A-Scan-Frequenz	100Hz	100Hz	100Hz
Dynamik	>90dB	60dB	60dB

<sup>a</sup>Institute of Applied Physics, Russian Accademy of Science

**Tabelle 4.3:** Daten der verwendeten OCT-Geräte.

In der dritten Versuchsreihe wurde wieder ein OCT-Gerät aus Nizhny Novgorod verwendet. In diesem Fall emittierte die SLD bei einer Wellenlänge von 1300nm. Verwendet wurde ein spezielles Handstück, das zur Messung mit dem Objekt in Kontakt gebracht werden muss. Der Fokus befindet sich direkt vor der Ausgangsapertur des Handstücks. Messungen im Kontaktmodus haben den Vorteil, dass Reflexionsverluste durch den Brechungsindexsprung zwischen Gewebe und Luft und zwischen Luft und OCT-Optik<sup>1</sup> vermindert werden können. Es liegt nur noch der Indexunterschied zwischen Gewebe und OCT-Optik vor. Als Proben standen in dieser Versuchsreihe in Formalin fixierte Aortaprobe mit unterschiedlichem Arteriosklerosegrad zur Verfügung. Das Streuverhalten dieser Proben ist vergleichbar mit frisch extrahierten Proben, allerdings lassen sich die einzelnen Schichten schlechter differenzieren. Gemessen wurden Areale unterschiedlicher Stadien der Arteriosklerose sowie wiederholt die maximal messbare Wandstärke sowie der Übergang zwischen Arterienwand und Blut.

<sup>1</sup>Durch die Verwendung von Antireflexschichten werden Reflexionsverluste an diesem Übergang bereits stark reduziert.

In einer vierten Versuchsreihe wurde das identische Gerät wie in Versuchsreihe 3 verwendet. Gemessen wurden Arterien in vivo während einer Bypass Operation im Oberschenkelbereich. Die Messungen wurden in Zusammenarbeit mit der *State Medical Academy* in Nizhny Novgorod durchgeführt. Das Handstück des OCT-Gerätes wurde vor der Untersuchung sterilisiert und alle nicht sterilisierbaren Anschlüsse mit entsprechend sterilem Material abgedeckt. Gemessen wurde an verschiedenen Stellen der *Arteria femoralis* u.a. auch im Vergleich zur Palpation<sup>1</sup> des Gefäßchirurgen.

Dargestellt werden im Folgenden die Tomogramme als Graustufenbilder oder in Zweifarbandarstellung. Eine helle Farbe bedeutet ein hohes Signal, dh. eine hohe Anzahl zurückgestreuter Photonen, eine dunklere Farbe ein niedriges Signal also respektive weniger zurückgestreute Photonen. Die Skalierung der Farben erfolgt hier bereits logarithmisch.

Bilder aufgenommen während einer Bypass-Operation am Oberschenkel zeigt Abbildung 4.3.2.

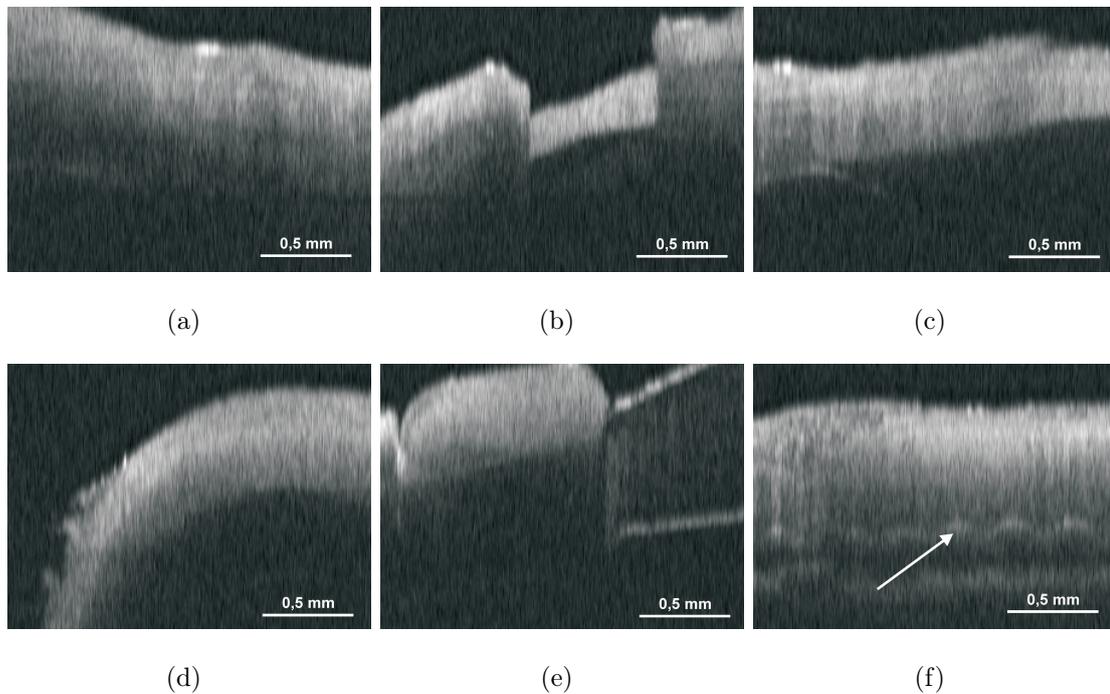
## Diskussion

Die im vorigen Abschnitt präsentierten Tomogramme demonstrieren die Eignung der OCT als Therapiekontrolle für das ELAN-Verfahren. Insbesondere zeigen die in vivo Untersuchungen, dass die Grenzschicht zwischen Arterienwand und Blut bis zu einer Wandstärke von  $800\mu m$  detektierbar ist. Für das ELAN-Verfahren ist dies ausreichend. Da von der Gefäßwand zusätzlich Gewebe entfernt werden soll, um einen Dilatationseffekt zu erzielen, würden selbst dickere Gefäßwände auf Werte reduziert werden, die mit der OCT erkannt werden können.

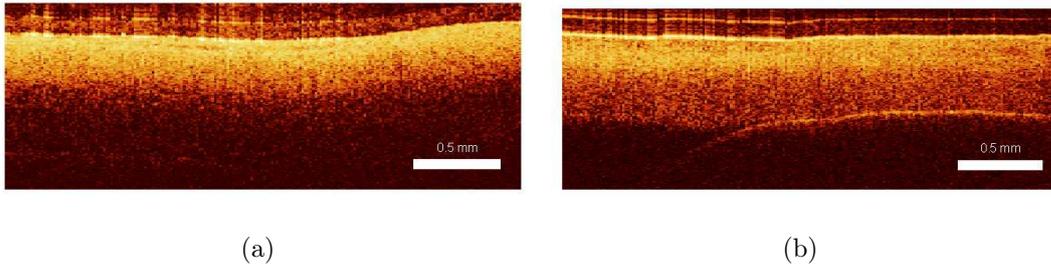
Der Vergleich der verschiedenen OCT-Geräte lässt sich folgendermaßen zusammenfassen: Die für die Anwendung geeignete Wellenlänge sollte in jedem Fall im Bereich um  $1300\text{nm}$  liegen. Mit dem Gerät, das bei  $800\text{nm}$  emittiert, lag die erkennbare Wandstärke in vitro deutlich unter  $500\mu m$ . Bei dem Gerät der Firma 4Optics war der Wert höher, wobei in diesen Untersuchungen kein Blut zur Verfügung stand, so dass die Ergebnisse nicht ganz vergleichbar sind. Die Qualität der Bilder war hier etwas höher, was an der Anzahl der Bildpunkte in z-Richtung (Tiefe) lag. Auch die Auflösung war bei diesem System mit

---

<sup>1</sup>Palpation [lat], Abtasten

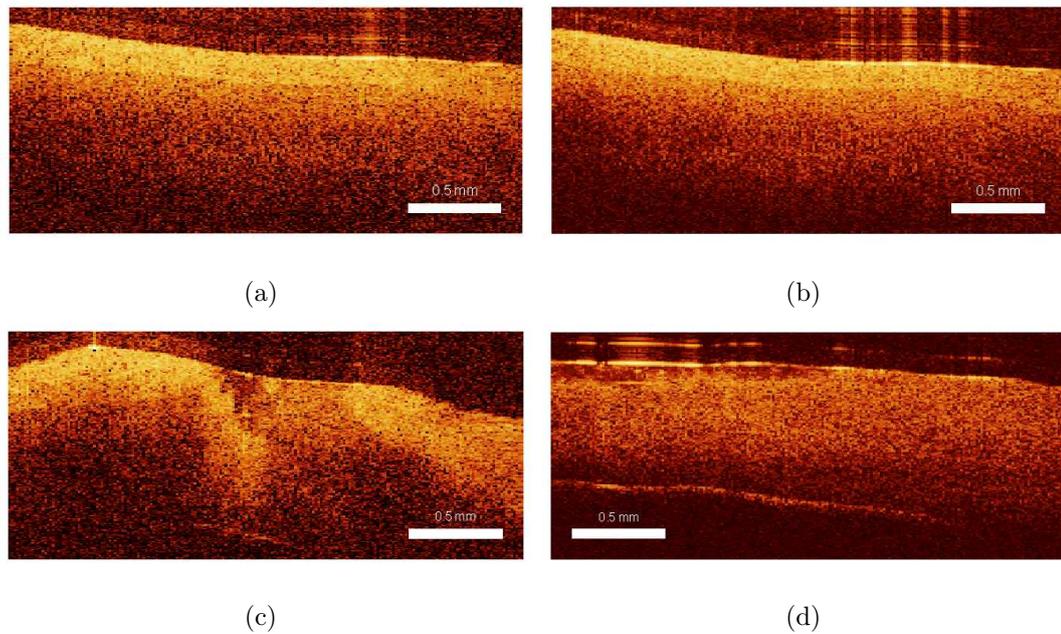


**Abbildung 4.18:** a) Arteria Carotis längs gescannt. Die Dicke der Arterienwand ist nicht eindeutig zu ermitteln. b) Zur Bestimmung der Wandstärke wurde die Arterienwand angeschnitten. Das Bild zeigt die Breite des Schnitts und sehr gut den Übergang zwischen Arterienwand (hell) und Lumen (dunkel) c) Scan den Schnitt entlang. Der Übergang zwischen Wand und Lumen ist hier gut zu erkennen. d) Arterie quer gescannt. Bei dieser Wandstärke ist das Lumen ebenfalls noch gut zu erkennen. e) Das Bild zeigt den Schlauchansatz und einen Teil der Arterienwand. Zu erkennen ist, dass das Material des Schlauchverbinder im Innern transparent ist, während die Grenzflächen zurückstreuen. Unterhalb der Arterienwand ist der Schlauchverbinder nicht wahrzunehmen, da die Streukoeffizienten ähnlich sind. f) Das Bild zeigt einen Längsscan einer Arterie in die eine Metallschraube eingebracht wurde. Dies soll verdeutlichen, dass stark rückstreuende oder reflektierende Materialien auch unterhalb einer dicken Arterienwand sichtbar sind, da eine ausreichende Anzahl Photonen durch die Arterienwand gelangt, was an der stark vorwärts gerichteten Streuung liegt.

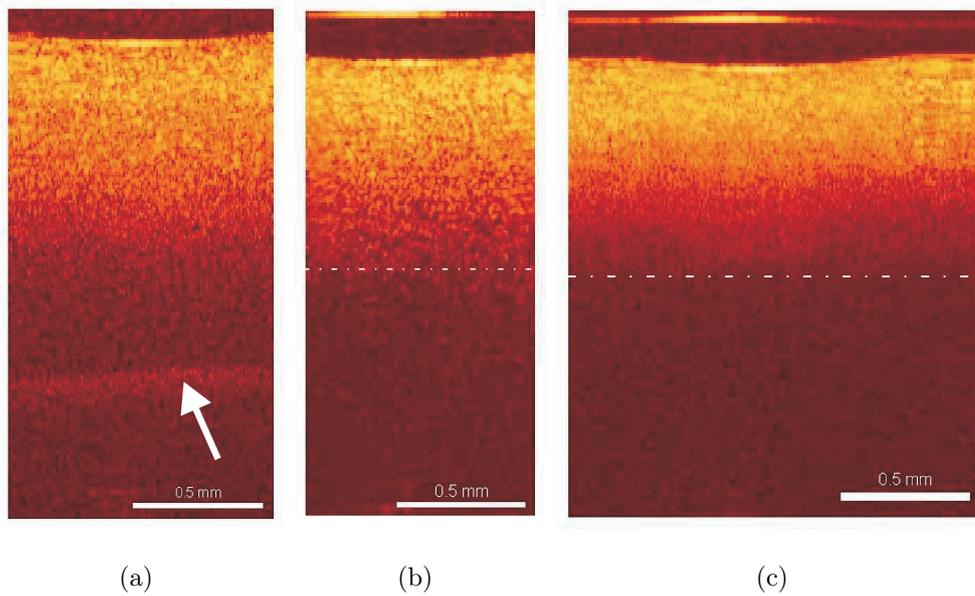


**Abbildung 4.19:** Arteria carotis: a) Bei einer Wellenlänge um 800nm ist die Streuung im Gewebe so stark, dass die Wandstärke nicht erkennbar ist. b) Wird dem Gewebe Wasser entzogen (hier durch einfache Trocknung) reduziert sich die Streuung und der Übergang zwischen Arterienwand und Lumen wird sichtbar. Gut zu erkennen ist jetzt auch eine Signalüberhöhung des Schlauchanschlusses unterhalb der Arterienwand im rechten Teil des Bildes.

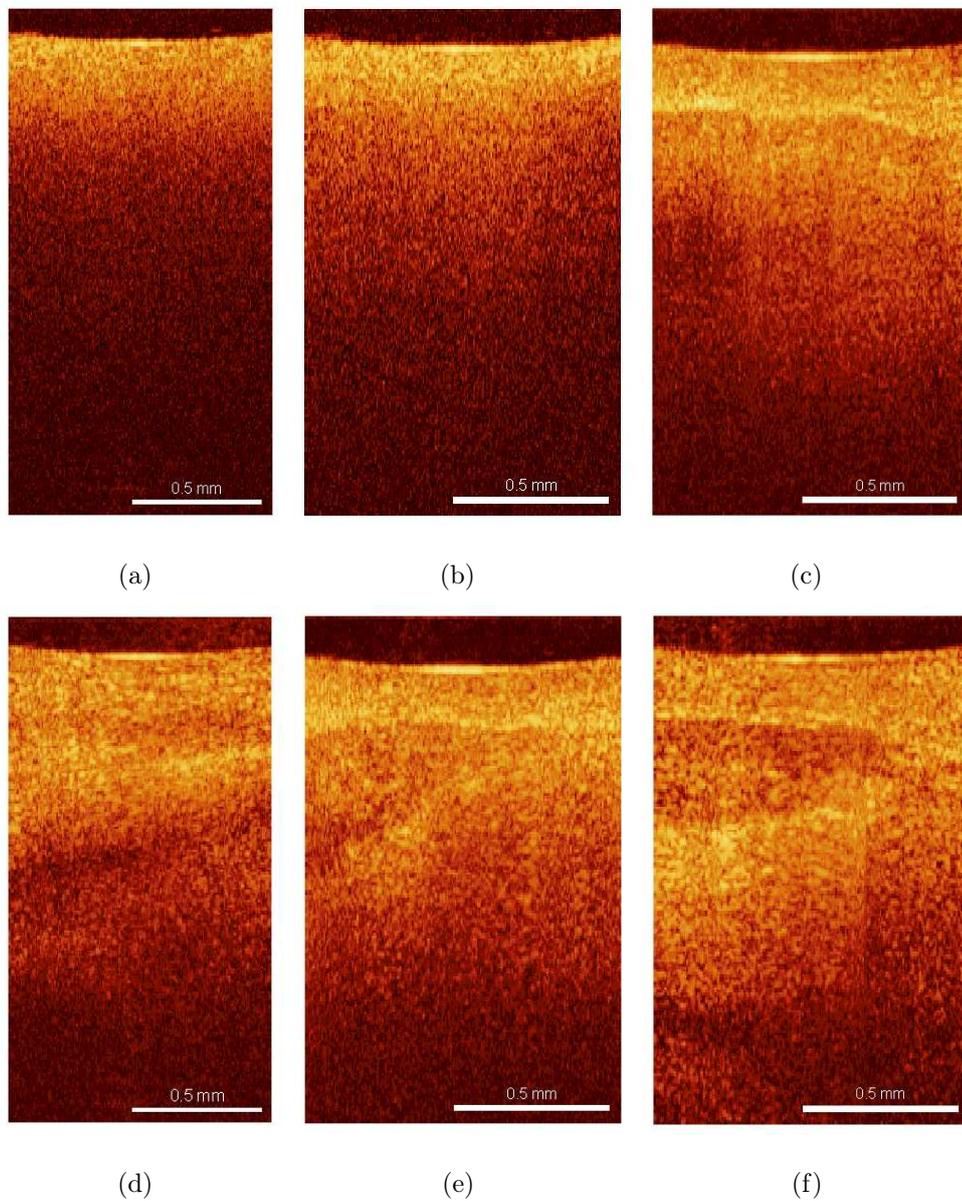
10 $\mu$ m im Vergleich zu 15 $\mu$ m etwas besser (s. Tabelle 4.3). Das OCT-Gerät der russischen Gruppe, das bei 1330nm emittiert, lieferte die besten Ergebnisse. Störend waren hier die gerätetypischen Artefakte. Positiv für die Ergebnisse wirkte sich allerdings das Handstück des Gerätes aus. Durch die Tatsache, dass bei der Verwendung des Handstückes im Kontaktmodus gearbeitet werden musste, werden Reflexionsverluste durch den verringerten Brechzahlunterschied zwischen Probe und dem angrenzenden Medium (Luft oder Scanneroptik) verringert. Ebenso auf der Seite der Scanneroptik, die allerdings bei einer Anwendung an Luft auch durch eine entsprechende Beschichtung der Optik vermieden werden können. Die Verwendung des Handstückes erwies sich durch den geringen Durchmesser und der damit verbundenen kleinen Auflagefläche auf der Probe als gewöhnungsbedürftig, so dass bei der Verwendung durch Ungeübte leicht eine Verkippung der Strahlachse stattfinden kann. Sowohl für eine Anwendung im Kontaktmodus als auch an Luft wäre das Design eines speziellen Applikators für die ELAN-Anwendung nützlich. In Bezug auf den schwachen Kontrast zwischen Arterienwand und Blut wäre eine Verbesserung ebenso wünschenswert. Hier müssten gezielt Kontrastmittel untersucht werden, die möglichst ohne Nebenwirkungen für den Patienten die Verbesserung des Kontrastes bewirken. Stark rückstreuende oder reflektierende Mittel wären hierzu besonders geeignet. Alternativ ist auch das Spülen mit Kochsalzlösung während der Bildgebung möglich und in jedem Falle realisierbar. Dies würde dazu führen, dass aus dem Lumen praktisch



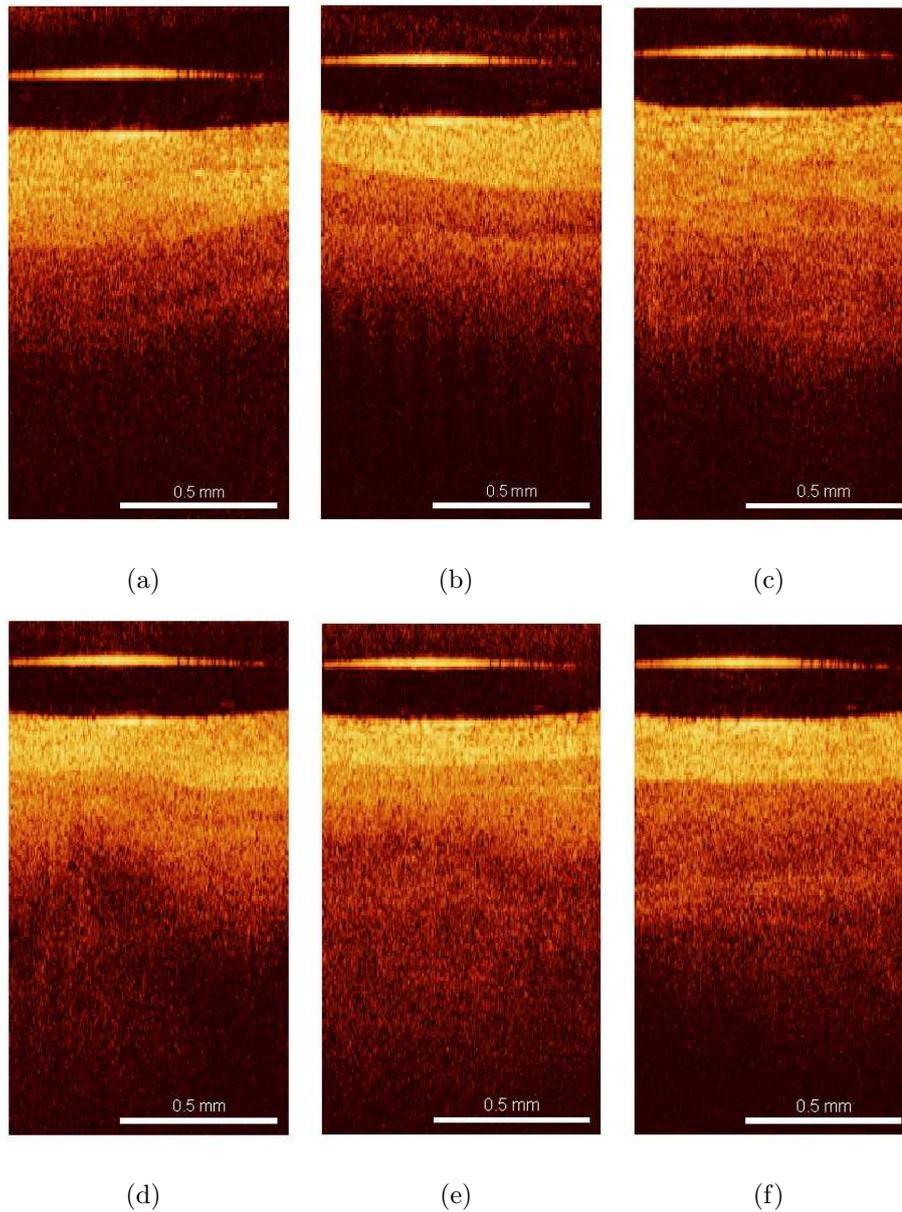
**Abbildung 4.20:** Humane Beinarterie in vitro mit Arteriosklerose: a) und b) Vergleich von einfachem Scan und der Mittelung über 5 A-Scans. Eine leichte Schichtstruktur ist erkennbar. Die untere Grenze der Arterienwand ist nicht zu sehen. c) Scan über einen Skalpellschnitt. unterhalb des Schnitts in der Mitte des Bildes wird als Signalüberhöhung die untere Grenze der Arterienwand sichtbar. Die Signalüberhöhung kommt durch den Brechungsindexsprung an der Unterlage bzw. den Luftspalt dazwischen zu Stande. Der Schnitt ist mit etwas Flüssigkeit und Restgewebe gefüllt und erscheint daher „unsauber“. d) Scan entlang des Schnitts. Die untere Grenze der Arterienwand wird jetzt sichtbar. Oberhalb der Arterienwand erscheinen leichte Artefakte, die gerätespezifisch sind.



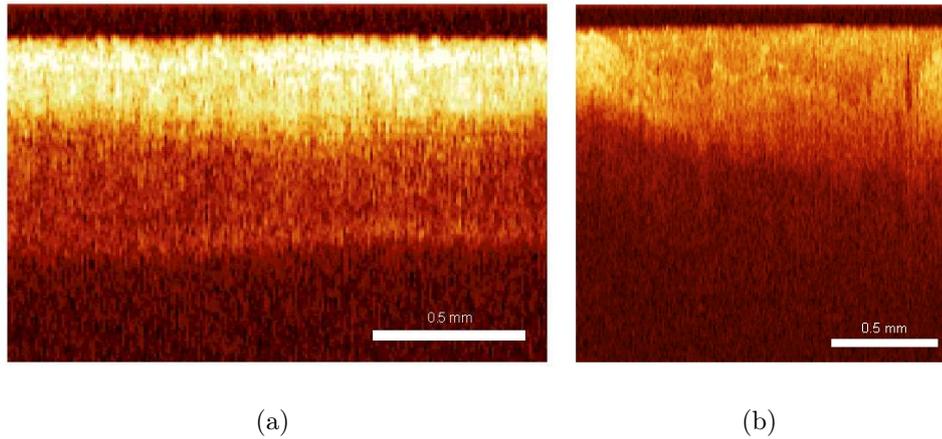
**Abbildung 4.21:** Aorta in Formalin: a) auf streuendem Untergrund, wodurch die Wandstärke von ca. 1,4mm zu ermitteln ist. b) und c) auf Blut, aus der Probe wurde ein ca. 1mm dickes Stück herauspräpariert. Der Übergang vom Gewebe zum Blut ist nur schwer erkennbar. Aus der Kenntnis der Dicke des Präparats wurde die Grenze der Arterienwand als Hilfslinie eingezeichnet.



**Abbildung 4.22:** Verschiedene Stadien von Arteriosklerose einer mit Formalin fixierten Aorta. a) Unveränderte Stelle, b) fettige Ablagerung (1.Stadium), c) fibröser Plaque (2.Stadium), d) kalzifizierter Plaque (3.Stadium), e) und f) kalzifizierter Plaque von der Innenseite der Aorta her gescannt.



**Abbildung 4.23:** Arteria femoralis, in vivo Messung: a) Die Schichtstruktur der Arterie ist gut zu erkennen. Der Chirurg diagnostizierte hier in der Nähe des Plaques bereits eine Veränderung. b) Laut Palpation des Chirurgen eine gesunde Stelle der Arterie. Die schichtartige Struktur in der zweiten Schicht von oben deutet jedoch auf eine Veränderung der Arterienwand hin. c) Eine ebenfalls nach Tastbefund gesunde Stelle. d), e) und f) Drei unterschiedliche Stellen, die nach Tastbefund als arteriosklerotisch erkannt wurden. Die Gefäßwand zeigt hier sehr unregelmäßige Strukturen und ist im Gegensatz zu den vorigen Bildern stark verdickt. Der helle Streifen, welcher sich jeweils am oberen Bildrand der Tomogramme befindet, ist ein für das OCT-Gerät typisches Artefakt.



**Abbildung 4.24:** a) Arteria Carotis externa, in vivo Messung: Der Übergang zwischen Arterienwand und Blut ist gut sichtbar. Die Schichtstruktur zwischen Adventitia und Media ist noch deutlich zu erkennen im Gegensatz zu b). Hier wurde vom Chirurgen eine Arteriosklerose festgestellt. Die Schichtstruktur ist kaum erkennbar und es treten sehr unregelmäßige Strukturen auf, die bereits auf eine Kalzifizierung hindeuten.

keine Photonen zurückgestreut werden. Somit müsste sich das Lumen klarer von der Gefäßwand unterscheiden lassen. Bei der Anwendung der intravaskulären OCT wird das Spülen mit Kochsalzlösung bereits praktiziert, [FUJ 99].

## 5 Wertung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig eine Laserbearbeitung arterieller Gefäße von der dem Lumen entgegengesetzten Seite her durchgeführt. Die aus dem Gewebeabtrag resultierenden Auswirkungen auf die Biomechanik der Gefäße wurde theoretisch und experimentell untersucht. Das zu Grunde liegende Konzept der Extraluminale Laserangioplastie konnte so in seiner Machbarkeit bestätigt werden. Die Entfernung des Gewebes von der Arterienwand ist bis zu wenigen  $\mu m$  verbleibender Wandstärke nach theoretischer Voraussage möglich, ohne die Zerreißschwelle des Gewebes zu überschreiten. Dies konnte sowohl in den FEM-Rechnungen als auch im Experiment nachgewiesen werden.

Die Messung der Gefäßdilataion wurde experimentell durch die Laufzeitmessung der laserinduzierten Drucktransienten realisiert. Für die untersuchten und nicht pathologisch veränderten Arterien blieb die Expansion erwartungsgemäß im Prozentbereich. Auch diese Ergebnisse konnten durch die Rechnungen bestätigt werden. Der Ansatz, Gefäßstenosen durch gezielten Gewebeabtrag von ihrer „gesunden“ Seite her zu behandeln, der im Laufe der Zusammenarbeit mit Gefäßchirurgen der Medizinischen Hochschule Hannover vorgeschlagen wurde, kann daher nicht zum gewünschten Erfolg führen. Selbst durch die Applikation mehrerer Schnitte wurde kein ausreichender Effekt in Bezug auf eine Gefäßweiterung erzielt, der das Risiko eines chirurgischen Eingriffes rechtfertigen würde.

Die FEM-Rechnungen zeigen bei der Modellierung arteriosklerotischer Gefäße hingegen eine Expansion im Bereich von 30-40%. Dies kann zunächst als ein positiver Beleg für das Konzept der Extraluminale Laserangioplastie gewertet werden, wobei ein endgültiger Beweis des Prinzips im Experiment an realen arteriosklerotischen Arterien noch aussteht. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit standen geeignete Gefäße für ein solches Experiment nicht zur Verfügung.

In den FEM-Rechnungen konnte ferner die Abhängigkeit der Gefäßdilatation von Schnitttiefe, -breite und -anzahl untersucht werden, wobei sich wieder eine gute Übereinstimmung mit den Laboruntersuchungen ergab. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass die Gefäße, wie im Experiment, in der Richtung senkrecht zur Schnittebene keine Expansion zeigten, was im Vorfeld der Untersuchungen nicht zu erwarten war. Zu beachten ist, dass ein Modell immer eine Vereinfachung, d.h. eine Idealisierung, der tatsächlichen Gegebenheiten darstellt. Da aber jede Arterie und insbesondere auch jede Stenose ein Einzelstück darstellt, kann das in dieser Arbeit verwendete Modell in vielen Fällen lediglich qualitative Tendenzen aufzeigen, die für das Verständnis der Biomechanik der Gefäße und die Wahl des Gewebeabtrags in Form und Umfang dennoch wertvoll sind. Quantitative Aussagen sind für einfache Geometrien wie die nicht-pathologischen Gefäße möglich, für komplizierte unregelmäßige Geometrien jedoch schwierig, zumindest aber sorgfältig zu prüfen. Ob neben der geometrischen Form auch die Materialeigenschaften jeder einzelnen Substruktur innerhalb des Plaques berücksichtigt werden müssen oder ob eine Mittelung der Eigenschaften ausreicht, ist ungeklärt. Durch eine Verknüpfung von Bildgebung und FEM-Rechnungen könnte aber im Vorfeld einer Behandlung das betreffende Gefäß des Patienten zumindest weitgehend detailgetreu modelliert werden, so dass hier für die Operation nützliche Ergebnisse zu erwarten sind.

Die Verwendung des ArF-Excimer-Lasers zur Gewebeablation erwies sich als äußerst praktikabel. Der Tiefenabtrag konnte über die Parameter: Pulsenergie, Maskengröße und Abbildungsmaßstab der Maskenprojektion sowie Repetitionsrate und Pulsüberlapp in Verbindung mit der Geschwindigkeit des Verschiebetisches kontrolliert werden. Das Lasersystem stellt also ein außerordentlich präzises und flexibles Werkzeug zur Gewebeablation dar. Die zur Verfügung stehende Pulsenergie von 8mJ stellt lediglich eine Beschränkung der Fläche dar, die mit einem Puls abgetragen werden kann. Für die maximalen Schnittbreiten von ca.  $850\mu\text{m}$ , wie sie in dieser Arbeit verwendet wurden, stand bei entsprechender Spotgröße von ca.  $0,85 \times 1,55 \text{ mm}$  ausreichend Pulsenergie zur Verfügung. Zwar wurden in den Experimenten lediglich Spotgrößen bis zu einem Durchmesser von minimal  $300\mu\text{m}$  verwendet, der Abtrag mit kleineren Spotgrößen ist aber genauso möglich.

Die Experimente zum Laserabtrag arteriellen Gewebes zeigten allerdings ebenso eine

starke Streuung der Abtragraten, die aufgrund von Inhomogenitäten im Gewebe auftritt. Für die Anwendung des ELAN-Verfahrens ist also eine Kontrolle der verbleibenden Wandstärke in jedem Fall notwendig.

Bei der Überführung des Excimerlasers in ein klinisches System ist ferner die Integration einer Strahlableitvorrichtung notwendig. Dies ist unproblematisch, da die verwendete Wellenlänge von  $193\text{nm}$  breite Anwendung in der Augenchirurgie zur Korrektur von Fehlsichtigkeiten findet und somit alle benötigten Komponenten wie Scanner, Umlenkspiegel und Optiken sowie entsprechende Detaillösungen am Markt vorhanden sind.

Zur Therapiekontrolle des ELAN-Verfahrens wurde ein faseroptischer Sensor entwickelt, der auf dem Prinzip der Lichtdiffusion durch stark streuendes Gewebe basiert. Die - in dieser Arbeit so genannte - Diffusionsspektroskopie wurde nach dem Kenntnisstand des Autors erstmalig zur Detektion der Gefäßwandstärke arterieller Blutgefäße eingesetzt. Durch die Verwendung spezieller dielektrischer Spiegel sowie Glasfasern und Interferenzfiltern konnte ein sehr rauscharmer und effizienter optischer Aufbau realisiert werden. Die Messungen an Gewebemodellen mit unterschiedlichen Streueigenschaften lieferten ein weitgehend unabhängiges Verhalten des Sensors vom Streukoeffizienten im für Arterien relevanten Bereich des Streukoeffizienten um  $\mu'_s = 30 - 50\text{cm}^{-1}$  und Gefäßwandstärken bis etwa  $400\mu\text{m}$ . Die Genauigkeit bzw. Auflösung des Sensors konnte nach Experimenten an extrahierten tierischen Arterien, die mit humanem Blut befüllt wurden, zu derzeit etwa  $50\text{-}70\mu\text{m}$  abgeschätzt werden. Durch den Vergleich zweier Kalibrationskurven wurde zudem eine zusätzliche Unsicherheit von maximal  $50\mu\text{m}$  festgestellt. Mit Hilfe einer optimierten Kalibration durch Kontrolle der Homogenität des Blutes und eine exakte Messung des abgetragenen Gewebes bzw. der verbleibenden Gewebeschicht mit einem OCT-Gerät, das der Arbeitsgruppe in Kürze zur Verfügung stehen wird, erscheint eine Verbesserung der Auflösung des Sensors bis in den Bereich  $< 20\mu\text{m}$  realistisch.

Die interferometrischen Verfahren Time Gating Tomography (TGT) und Optische Kohärenztomographie (OCT) sind das Auflösungsvermögen betreffend beide für die Therapiekontrolle des ELAN-Verfahrens geeignet. Während die Untersuchungen zur TGT hauptsächlich als Technologiedemonstrator dienten und in die weitere Entwicklung der kontrollierten Femtosekunden-Material-Bearbeitung einfließen werden, ([HEI 03], Patent #US2003110862) konnte in den Untersuchungen mit verschiedenen OCT-Geräten die

---

Gefäßwand konkret abgebildet werden. Dies gelang in vivo bis zu einer Gefäßwandstärke von ca.  $800\mu m$ . Für das ELAN-Verfahren ist dies ausreichend. Gesteigert werden könnte die maximal erkennbare Wandstärke durch Reduktion der Streuung in der Gefäßwand, beispielsweise durch Behandlung mit Glycerin, was allerdings relativ lange Einwirkzeiten benötigt, und/oder durch eine Erhöhung des Kontrastes zwischen Gefäßwand und Blut. Dies kann beispielsweise durch eine verbesserte Rückstreuung des Blutes durch Verwendung von rückstreuenden oder gar reflektierenden Zusätzen zum Blut erreicht werden. Im ex vivo Experiment konnte die Gefäßwand auf streuendem Untergrund bis zu einer Stärke von  $\geq 1,4mm$  bestimmt werden.

Die Antwort auf die Frage, ob das ELAN-Verfahren als Therapie für Gefäßstenosen geeignet ist, kann die Physik nicht vollständig beantworten. In der Diskussion mit den Gefäßchirurgen hat sich zunehmend ergeben, dass das Verfahren insbesondere für Gefäße mit langen Stenosen (d.h. einigen cm), die sich nahe der Oberfläche, also beispielsweise im Bereich der unteren Extremitäten oder am Hals befinden, hilfreich sein könnte. Hier besteht bei den aktuellen Behandlungsmethoden durchaus Verbesserungsbedarf durch Entwicklung alternativer Verfahren, da nur wenigen Patienten ein oder mehrere Bypass-Operationen erspart bleiben. Ein Nachteil des ELAN-Verfahrens ist, dass der Körper zur Behandlung der Stenosen nach derzeitigem Stand der Technik immer eröffnet werden muss. Dadurch scheint es als Alternative für die Behandlung von Arterien, die tiefer liegen, wie z.B. die Herzkranzgefäße, nicht in Frage zu kommen. Eine perkutane Anwendung des ELAN-Verfahrens über einen Faser-basierten Applikator scheint jedoch technisch möglich zu sein.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der Gefäßwand - vorbehaltlich der Effekte, die nur durch in vivo Experimente festgestellt werden können wie Langzeitverhalten des Gewebes und Narbenbildung - mit Hilfe der Laserablation mit sehr guter Präzision und Kontrolle möglich ist. Die Frage nach einer geeigneten Therapiekontrolle kann durch die Untersuchungen zur Optischen Kohärenztomografie ebenfalls mit ja beantwortet werden.

Für die Weiterentwicklung des Verfahrens ist zunächst ein abschließendes Experiment zur Verifizierung des Prinzips an einem geeigneten stenosierten Gefäß notwendig. Hier muss eine ausreichende Dilation bei Erhalt der Stabilität des Gefäßes gezeigt werden.

In einer tierexperimentellen Studie müssen schließlich die Wundheilung und eventuelle Langzeiteffekte des Gewebes untersucht werden.

Neben der Strahlführung für das Lasersystem ist die Integration der Therapiekontrolle notwendig, wie es in einem zukünftigen Forschungsvorhaben der Arbeitsgruppe im Rahmen der Ausschreibung Femtonik des BMBF realisiert werden soll. Die Daten der Bildgebung könnten dabei wieder in die FEM-Rechnungen einfließen, so dass eine gezielte Operationsplanung möglich wäre. Die Integration der Therapiekontrolle in die eigentliche Operation und die Verwendung von Hilfsmitteln wie der FEM-Simulation oder der zwei- bzw. dreidimensionalen Bildgebung zur Operationsplanung und -überwachung ist auch in vielen anderen Feldern der Medizin wünschenswert und zum Teil auch schon Gegenstand aktueller Forschung. Diese meist computergestützten Systeme sind z.B. unter dem Stichwort „Navigated Control“ bekannt. Sowohl die in dieser Arbeit untersuchten optischen Verfahren zur Therapiekontrolle als auch die Lasertechnik als solche werden hierzu sicherlich in Zukunft ihren Beitrag leisten.

# Literaturverzeichnis

## Kapitel 1

- [AUT 95] Autschbach, R., Falk, V. and Mohr, F.W., Die Laserangioplastie in der rekonstruktiven Gefäßchirurgie, in Husfeld/Roth, Hg., *Konkurrierende Verfahren in der Gefäßchirurgie*, Steinkopff Verlag: Darmstadt, 1995, 275-282.
- [BRE 97] Brezinski, M. E., Tearney, G. J., Weissman, N. J., Boppart, S. A., Bouma, B. E., Hee, M. R., Weyman, A. E., Swanson, E. A., Southern, J. F. and Fujimoto, J. G., Assessing atherosclerotic plaque morphology: comparison of optical coherence tomography and high frequency intravascular ultrasound, *Heart*, 1997, 397 - 403.
- [EIN 17] Einstein, Albert, Zur Quantentheorie der Strahlung, *Physikalische Zeitschrift*, 1917, 121-128.
- [FUJ 99] Fujimoto, J. G., Boppart, S. A., Tearney, G. J., Bouma, B. E., Pitris, C. and Brezinski, M. E., High resolution in vivo intra-arterial imaging with optical coherence tomography, *Heart*, 1999, 128 - 133.
- [HEI 02] Heisterkamp, A., Ripken, T., Mamom, T., Drommer, W., Welling, H., Ertmer, W. and Lubatschowski, H., Nonlinear side effects of fs pulses inside corneal tissue during photodisruption, *Applied Physics B*, 2002, 419 - 425.
- [KER 90] Kermani, O. and Lubatschowski, H., Photoablative refraktive Keratektomie, *Z. prakt. Augenheilkd.*, 1990, 208 - 222.

- [KER 99] Kermani, O., Lubatschowski, H. and Mommsen, N., Erste klinische Erfahrungen mit der Er:YAG-Laser-Phakoablation, *G. Duncker et al. (Hrsg) 12. Kongreß der DGII 1998; Springer-Verlag G. Duncker et al. (Hrsg) 12. Kongreß der DGII 1998; Springer-Verlag, 1999.*
- [KOE 03] Koenig, Wolfgang; Hoffmeister, Albrecht; Khuseyinova, Natalie; Imhof, Armin *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 100, Heft 3, 2003, 105-111.
- [KOO 97] Koop, Norbert, Brinkmann, Ralf, Lankenau, Eva, Flache, Stefan, Engelhardt, Ralf and Birngruber, Reginald, Optische Kohärenztomographie der Kornea und des vorderen Augenabschnitts, *Ophthalmologe*, 1997, 481 - 486.
- [KRE 02] Krebs, R., Meinhardt, M., Oberheide, U., Lubatschowski, H. and Anders, A., Investigation of optical properties of human skin in the UV, *Proc. SPIE*, 2002, 22 - 30.
- [LUB 94] Lubatschowski, Holger, *Untersuchungen zur Photoablation biologischer Gewebe*, Bonn: 1994.
- [MAI 60] Maiman, T. H., Stimulated Optical Radiation in Ruby, *Nature*, 1960, 493 - 494.
- [OBE 00] Oberheide, U., Büsching, A., Bruder, I., Lubatschowski, H., Welling, H. and Ertmer, W., Optoacoustic Tomography As a Diagnostic Tool for Transscleral Laser Cyclophotocoagulation, *Proc. SPIE*, 2000, 60 - 68.
- [OBE 02] Oberheide, U, Bruder, I, Welling, H, Ertmer, W and Lubatschowski, H., Optoacoustic Imaging for Optimization of Laser Cyclophotocoagulation, *Journal of Biomedical Optics*, 2002,.
- [RAZ 01] Razhev, Alexander M., Bagayev, Sergey N., Gelikonov, Valentin M., Kargapoltsev, Evgeny S., Kuranov, Roman V., Turchin, Ilya V. and Zhupikov, Andrey A., The excimer laser ophthalmic system with optical coherence tomography, *Laser Physics*, 2001, 1224 - 1228.

- [SHI 00] Shioi, A.; Mori, K., Jono, S., Wakikawa, T.; Hiura, Y.; Koyama, H.; Okuno, Y.; Nishizawa, Y.; Morii, H., Mechanism of Atherosclerotic Calcification, *Z. Kardiol*, 89, 2, 75-79, 2000,.
- [YAZ 00] Yazdanfar, Siavash, Rollins, Andrew M. and Izatt, Joseph A., Imaging and velocimetry of the human retinal circulation with color Doppler optical coherence tomography, *Optics Letters*, 2000, 1448 - 1450.

## Kapitel 2

- [ALK 04] Alkan, Ibrahim; Sertgoz, Atilla; Ekici, Bulent, Influence of occlusal forces on stress distribution in preloaded dental implant screws, *J Prosthet Dent*, 2004, 319-25.
- [AWR 00] Awrejcewicz, J.; Ciach, M.; Wlodarczyk, K., Finite Element Method Analysis of Non-Linear Behaviour of Implants and Stents, *European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering*, 2000, 1 - 12.
- [BER 61] Bergel, D.H., The Static Elastic Properties of the Arterial Wall, *Journal of Physiology*, 1961, 445-457.
- [BER 72] Bergel, H.; Dekker, H. [u.a.], *Cardiovascular fluid dynamics*, London [u.a.]: Acad. Press, 1972.
- [BUR 65] Burton, Alan C, *Physiology and biophysics of the circulation: an introductory text*, Chicago: Year Book Medical Publ, 1965.
- [CAR 68] Carew, Thomas E.; Vaishnav, Ramesh N.; Patel, Dali J., Compressibility of the Arterial Wall, *Circulation Research*, 1968, 61 - 68.
- [CHA 92] Chandran, K. B., *Cardiovascular Biomechanics*, New York: New York University Press, 1992.
- [CHE 97] Chen, J. S.; Yoon, S.; Choi, K. K.; Chandran, K. B., Finite element procedures for large deformation analysis of arterial segments, *BED, Bioengineering Conference, ASME*, 1997, 465 - 466.

- [CHU 84] Chuong, C. J.; Fung, Y. C., Compressibility and constitutive equation of arterial wall in radial compression experiments, *J Biomech*, 1984, 35-40.
- [DEG 01] Deger, Yasar, *Die Methode der finiten Elemente: Grundlagen und Einsatz in der Praxis*, Renningen-Malmsheim: expert-Verl, 2001.
- [FIN 03] Finol, Ender A.; Amon, Cristina H., Flow dynamics in anatomical models of abdominal aortic aneurysms: computational analysis of pulsatile flow, *Acta Cient Venez*, 2003, 43-9.
- [HAY 93] Hayashi, Kozaburo, Experimental Approaches on Measuring the Mechanical Properties and Constitutive Laws of Arterial Walls, *Journal of Biomechanical Engineering*, 1993, 481 -488.
- [HAY 97] Hayashi, Kozaburo; Imai, Yosuke, Tensile property of atheromatous plaque and an analysis of stress in atherosclerotic wall, *Journal Biomechanics*, 1997, 573 - 579.
- [HER 04] Herren, Daniel B.; Ploeg, Heidi; Hertig, Daniel; Klabunde, Rolf, Modeling and finite element analysis of a new revision implant for the elbow, *Clin Orthop*, 2004, 292-7.
- [INZ 96] Inzoli, F.; Migliavacca, F.; Pennati, G., Numerical analysis of steady flow in aorto-coronary bypass 3-D model, *J Biomech Eng*, 1996, 172-9.
- [KEL 71] Kelman, G. R., *Applied cardiovascular physiology*, London: Butterworths, 1971.
- [KLO 69] Klosner, J.M.; Segal, A., Mechanical Characterization of a Natural Rubber, *PIBAL Report*, 1969, Polytechnic Inst. Brooklyn.
- [LAU 01] Lauber, A., <http://www.kardionet.com/Lexikon/Intimadicke.htm>, 2001
- [LEI 92] Lei, M.; van Steenhoven, A. A.; van Campen, D. H., Experimental and numerical analyses of the steady flow field around an aortic Bjork-Shiley standard valve prosthesis, *J Biomech*, 1992, 213-22.
- [MOH 82] Mohan, D.; Melvin, J. W., Failure properties of passive human aortic tissue. I-uniaxial tension tests, *J Biomech*, 1982, 887-902.

- [MÜL 99] Müller, Günter; Groth, Clemens, *FEM für Praktiker: die Methode der finiten Elemente mit dem FE-Programm ANSYS*, Renningen-Malmsheim: expert-Verl, 1999.
- [PAM 04] Pamplona, Djenane Cordeiro; de Abreu Alvim, Cristina, Breast reconstruction with expanders and implants: a numerical analysis, *Artif Organs*, 2004, 353-6.
- [PAT 63] Patel, D.J.; De Freitas, F.M.; Greenfield, Jr.C.; Fry, D.L., Relationship of Radius to Pressure along the Aorta in Living Dogs, *J. Applied Physiology*, 1963, 413-416.
- [SCH 87] Schmidt, R.F.; Thews, G. (Hg.), *Physiologie des Menschen*, Berlin [u.a.]: Springer, 1987.
- [VAL 93] Valenta, J. [Hg.], *Biomechanics*, Amsterdam [u.a.]: Elsevier, 1993.
- [VER 00] Veress, A. I.; Vince, D. G.; Anderson, P. M.; Cornhill, J. F.; Herderick, E. E.; Klingensmith, J. D.; Kuban, B. D.; Greenberg, N. L.; Thomas, J. D., Vascular mechanics of the coronary artery, *Z Kardiol 89 Suppl.*, 2000, 92 - 100.
- [WEI 88] Weizsacker, H. W.; Pinto, J. G., Isotropy and anisotropy of the arterial wall, *J Biomech*, 1988, 477-87.

## Kapitel 3

- [AND 83] Andrew, J. E.; Dyer, P. E.; Forster, D.; Key, P. H., Direct etching of polymeric materials using a XeCl laser, *Appl. Phys. Lett.*, 1983, 717 - 719.
- [AUT 95] Autschbach, R.; Falk, V.; Mohr, F.W., ' Die Laserangioplastie in der rekonstruktiven Gefäßschirurgie,' in Husfeld/Roth, Hg., *Konkurrierende Verfahren in der Gefäßschirurgie*, Steinkopff Verlag: Darmstadt,1995, 275-282.
- [BAS 01] Basting, Dirk [u.a.], *Excimer laser technology: laser sources, optics, systems and applications*, Göttingen: Lambda Physik, 2001.
- [BER 03] Berlien, Hans-Peter; Müller, Gerhard J., *Applied Laser Medicine*, Heidelberg: Springer, 2003.

- [BRU 01] Bruder, I.; Büsching, A.; Oberheide, U.; Lubatschowski, H.; Welling, H.; Ertmer, W., Optoakustische Gewebsdifferenzierung zur Optimierung von Laserzyklophotokoagulation, *Ophthalmologe*, 2001, 258 - 264.
- [CAI 92] Cain, S. R.; Burns, F. C.; Otis, C. E.; Braren, B., Photothermal description of polymer ablation: absorption behavior and degradation time scales, *J. Appl. Phys.*, 1992, 5172 - 5178.
- [CRO 88] Cross, F. W.; Al-Dhahir, R. K.; Dyer, P. E., Ablative and acoustic response of pulsed UV laser-irradiated vascular tissue in a liquid environment, *J. Appl. Phys.*, 1988, 2194 - 2201.
- [DEC 87] Deckelbaum, L.I.; Lam, J.K.; Cabin, H.S.; Clubb, K.S.; Long, M.B., Discrimination of Normal and Atherosclerotic Aorta by Laser-Induced Fluorescence, *Lasers Surg. Med.*, 1987, 330-335.
- [DIJ 87] Dijkkamp, D.; Gozdz, A. S.; Venkatesan, T.; Wu, X. D., Evidence for the thermal nature of laser-induced polymer ablation, *Phys. Rev. Lett.*, 1987, 2142 - 2145.
- [DRE 90] Dressel, M.; Neu, W.; Gerhardt, H., Quarzglasfasern für die Übertragung von Excimerlaserpulsen hoher Leistung, *Laser und Optoelektronik*, 1990, 76 - 81.
- [ESE 89] Esenaliev, Rinat O.; Oraevsky, Alexander A.; Letokhov, Vladilen S., Laser Ablation of Atherosclerotic Blood Vessel Tissue Under Various Irradiation Conditions, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1989, 1188 - 1194.
- [FEL 87] Feldmann, D.; Kutzner, J.; Laukemper, J.; MacRobert, S.; Welge, K. H., Mass spectroscopic studies of the ArF-Laser photoablation of polystyrene, *Applied Physics B*, 1987, 81 - 85.
- [FRI 91] Frisoli, J. K.; Hefetz, Y.; Deutsch, T. F., Time-resolved uv-absorption of polyimide, *Applied Physics B*, 1991, 168 - 172.
- [FUR 87] Furzиков, Nickolay P., Different Lasers for Angioplasty: Thermo-optical Comparison, *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 1987, 1751 - 1755.
- [FUR 90] Furzиков, N. P.; Lekhtsier, E. N.; Semyenov, A. D., Model and description of UV laser ablation of the cornea, *Proc. SPIE*, 1990, 286 - 299.

- [GOR 85] Gorodetsky, G.; Kazyaka, T. G.; Melcher, R. L.; Srinivasan, R., Calotimetric and acoustic study of ultraviolet laser ablation of polymers Calotimetric and acoustic study of ultraviolet laser ablation of polymers, *Appl. Phys. Lett.*, 1985, 828 - 830.
- [GUO 91] Guo, H.; Lou, Q., Cumulative effect near ablation threshold of polymer by 308-nm excimer laser pulse, *J. Appl. Phys.*, 1991, 2333 - 2336.
- [KEI 89] Keijzer, Marleen; Richards-Kortum, Rebecca R.; Jacques, Steven L.; S. Feld, Michael, Fluorescence spectroscopy of turbid media: Autofluorescence of the human aorta, *Applied Optics*, 1989, 4286 - 4292.
- [KER 88] Kermani, O.; Koort, H. J.; Roth, E.; Dardenne, M. U., Mass spectroscopic analysis of excimer laser ablated material from human corneal tissue, *J. Catarakt. Refract. Surg.*, 1988, 638 - 641.
- [KIT 85] Kittrell, C.; Willett, R.L.; de las Santos-Pacheo, C.; Ratliff, N.B.; Kramer, J.R.; Malk, E.G.; Feld, M.S., Diagnosis of Fibrous Atherosclerosis Using Fluorescence, *Appl. Opt.*, 1985, 2280-2281.
- [KIT 91] Kitai, M. S.; Popkov, V. L.; Semchishen, A.; Kharizov, A. A., The physics of uv laser cornea ablation, *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 1991, 302 - 307.
- [KNE 99] Kneubühl, Fritz Kurt; Sigrist, Markus Werner, *Laser: mit zahlreichen Figuren und Tabellen*, Stuttgart [u.a.]: Teubner, 1999.
- [KOR 84] Koren, G.; Yeh, J. T. C., Emission spectra and etching of polymers and graphite irradiated by excimer lasers, *J. Appl. Phys.*, 1984, 2120 - 2126.
- [KRE 02] Krebs, R.; Meinhardt, M.; Oberheide, U.; Lubatschowski, H.; Anders, A., Investigation of optical properties of human skin in the UV, *Proc. SPIE*, 2002, 22 - 30.
- [LOH 96] Lohmann, S.; Olmes, A.; Lubatschowski, H.; Frenz, M.; Ertmer, W., Charakterisierung laserinduzierter Drucksignale unter Verwendung piezoelektrischer Folien, *Proc. SPIE*, 1996, 83 - 92.

- [OBE 01] Oberheide, Uwe; Jansen, Birte; Bruder, Ingo; Lubatschowski, Holger; Welling, Herbert; Ertmer, Wolfgang, Optoacoustic imaging for ophthalmology, *Proc. SPIE*, 2001, 1 - 7.
- [OLM 97] Olmes, A.; Lohmann, S.; Lubatschowski, H.; Ertmer, W., An improved method of measuring laser induced pressure transients, *Appl.Phys.*, 1997, 677 - 682.
- [ORA 93] Oraevsky, A. A.; Jacques, S. L.; Pettit, G. H.; Saidi, I. S.; Tittel, F. K.; Henry, P. D., XeCl laser ablation of atherosclerotic aorta: luminescence spectroscopy of ablation products, *Lasers In Surgery And Medicine*, 1993, 168 - 178.
- [PAL 89] Palmer, B. J.; Keyes, T.; Clarke, R. H.; Isner, J. M., Theoretical study of ablative photodecomposition in polymeric solids, *J. Phys. Chem.*, 1989, 7509 - 7516.
- [PET 93] Pettit, G. H.; Sauerbrey, R., Pulsed ultraviolet laser ablation, *Applied Physics A*, 1993, 51 - 63.
- [PUL 85] Puliafito, C. A.; Steinert, R. F.; Deutsch, T. F.; Hillenkamp, F.; Dehm, E. J.; Adler, C., Excimer laser ablation of the cornea and lens, *Ophthalmology*, 1985, 741 - 748.
- [SAU 89] Sauerbrey, R.; Pettit, G. H., Theory for the etching of organic materials by ultraviolet laser pulses, *Appl. Phys. Lett.* , 1989, 421 - 423.
- [SIN 86] Singleton, D. L.; Paraskevopoulos, G.; Jolly, G. S.; Irwin, R. S.; McKenney, D. J.; Nip, W. S.; Farrell, E. M.; Higginson, L. A. J., Excimer lasers in cardiovascular surgery: Ablation products and photoacoustic spectrum of arterial wall, *Appl. Phys. Lett.* , 1986, 878 - 880.
- [SIN 87] Singleton, Donald L.; Paraskevopoulos, George; Taylor, Roderick S.; Higginson, Lyall A. J., Excimer Laser Angioplasty: Tissue Ablation, Arterial Response, and Fiber Optic Delivery, *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 1987, 1772 - 1782.
- [SOW 88] Sowada, U.; Kahlert, H. J.; Basting, D., Excimerlaser - Strahlung durch Quarzfasern, *Laser und Optoelektronik* , 1988, 32 - 35.

- [SRI 82] Srinivasan, R.; Leigh, W. J., Ablative photodecomposition: action on far-ultraviolet (193 nm) laser radiation on poly(ethylene terephthalate) films, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 6784 - 6785.
- [SRI 83] Srinivasan, R., Kinetics of the ablative photodecomposition of organic polymers in the far ultraviolet (193 nm), *J. Vac. Sci. Technol.*, 1983, 923 - 926.
- [SRI 86] Srinivasan, R.; Braren, B.; Dreyfus, R. W.; Hadel, L.; Seeger, D. E., Mechanism of the ultraviolet laser ablation of PMMA at 193 and 248 nm: laser-induced fluorescence analysis, chemical analysis and doping studies, *J. Opt. Soc. Am. B*, 1986, 785 - 791.
- [SRI 87] Srinivasan, R.; Sutcliffe, E., Dynamics of the ultraviolet laser ablation of corneal tissue, *Am. J. Ophthalmol.*, 1987, 470 - 471.
- [WEL 85] Welch, A. J.; Valvano, J. W.; Pearce, J. A.; Hayes, L. J.; Motamedi, M., Effect of laser radiation on tissue during laser angioplasty, *Lasers In Surgery And Medicine*, 1985, 251 - 264.
- [YEH 86] Yeh, J. T. C., Laser ablation of polymers, *J. Vac. Sci. Technol. A*, 1986, 653 - 658.

## Kapitel 4

- [ALL 92] Allardice, James T.; Abulafi, A. Mutaz; Webb, David G.; Williams, Norman S., Standardization of Intralipid for Light Scattering in Clinical Photodynamic Therapy, *Lasers in Medical Science*, 1992, 461 - 465.
- [ANG 04] Anger, Elisabeth M.; Unterhuber, Angelika; Hermann, Boris; Sattmann, Harald; Schubert, Christian; Morgan, James E.; Cowey, Alan; Ahnelt, Peter K.; Drexler, Wolfgang, Ultrahigh resolution optical coherence tomography of the monkey fovea. Identification of retinal sublayers by correlation with semithin histology sections, *Exp Eye Res*, 2004, 1117-25.

- [BAG 02] Bagayev, Sergey N.; Gelikonov, Valentin M.; Gelikonov, Grigory V.; Kargapoltsev, Evgeny S.; Kuranov, Roman V.; Razhev, Alexander M.; Turchin, Ilya V.; Zhupikov, Andrey A., Optical coherence tomography for in situ monitoring of laser corneal ablation, *J Biomed Opt*, 2002, 633-42.
- [BAI 04] Baikoff, Georges; Lutun, Eric; Wei, Jay; Ferraz, Caroline, Anterior chamber optical coherence tomography study of human natural accommodation in a 19-year-old albino, *J Cataract Refract Surg*, 2004, 696-701.
- [BAI 98] Baigar, E.; Hauger, C.; Zinth, W., Imaging within highly scattering media using time-resolved backscattering of femtosecond pulses, *Applied Physics B*, 1998, 257 - 261.
- [BOU 02] Bouma, B.E.; Tearney, G.J., *Handbook of optical coherence tomography*, New York [u.a.]: Dekker, 2002.
- [BOU 95] Bouma, B.; Tearney, G.J.; Boppart, S.A.; Hee, M.R., High-resolution optical coherence tomographic imaging using a mode-locked Ti:Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> laser source, *Opt. Lett.*, 1995, 1486-1488.
- [BOU 98] Bouma, Brett E.; Nelson, Lynn E.; Tearney, Guillermo J.; Jones, David J.; Brezinski, Mark E.; Fujimoto, James G., Optical coherence tomographic imaging of human tissue at 1.55  $\mu\text{m}$  and 1.81  $\mu\text{m}$  using er- and tm-doped fiber sources, *Journal of Biomedical Optics*, 1998, 76 - 79.
- [CHA 60] Chandrasekhar, S, *Radiative Transfer*, New York: Dover, 1960.
- [CHE 90] Cheong, W. F.; Prah, S. A.; Welch, A. J., A review of the optical properties of biological tissues, *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 1990, 2166 - 2185.
- [CLI 94] Clivaz, Xavier; Marquis-Weible, Fabienne; Salathé, René-Paul, 1.5  $\mu\text{m}$  Resolution Optical Low Coherence Reflectometry in Biological Tissues, *SPIE*, 1994, 338 - 346.
- [DEC 87] Deckelbaum, L.I.; Lam, J.K.; Cabin, H.S.; Clubb, K.S.; Long, M.B., Discrimination of Normal and Atherosclerotic Aorta by Laser-Induced Fluorescence, *Lasers Surg. Med.*, 1987, 330-335.

- [DRI 89] Driver, I.; Feather, W.; King, P.R.; Dawson, J.B., The optical properties of aqueous suspensions of Intralipid, a fat emulsion, *Phys. Med. Biol.*, 1989, 1927-1930.
- [EL 99] El Gammal, S.; El Gammal, C.; Kaspar, K.; Pieck, C.; Altmeyer, P.; Vogt, M.; Ermert, H., Sonography of the skin at 100 MHz enables in vivo visualization of stratum corneum and viable epidermis in palmar skin and psoriatic plaques, *J Invest Dermatol*, 1999, 821-9.
- [FEL 98] Feldchtein, F. I.; Gelikonov, V. M.; Iksanov, R. R.; Kuranov, R. V.; Sergeev, A. M.; Gladkova, N. D.; Ourutina, M. N.; Warren Jr., J. A.; Reitze, D. H., In vivo OCT imaging of hard and soft tissue of the oral cavity, *Optics Express*, 1998, 239 - 250.
- [FUJ 86] Fujimoto, J.G.; Silvestri, S. De; Ippen, E. P.; Puliafito, C. A.; Margolis, R.; Oseroff, A., Femtosecond optical ranging in biological systems, *Optics Letters*, 1986, 150 - 152.
- [FUJ 99] Fujimoto, J. G.; Boppart, S. A.; Tearney, G. J.; Bouma, B. E.; Pitris, C.; Brezinski, M. E., High resolution in vivo intra-arterial imaging with optical coherence tomography, *Heart*, 1999, 128 - 133.
- [GMI 88] Gmitro, A. F.; Cutruzzola, F. W.; Stetz, M. L.; Deckelbaum, L. I., Measurement depth of laser-induced tissue fluorescence with application to laser angioplasty, *Applied Optics*, 1988, 1844 - 1849.
- [HAU 96] Hauger, C.; Baigar, E.; Wilhelm, T.; Zinth, W., Time-resolved backscattering of femtosecond pulses from scattering media - an experimental and numerical investigation, *Optics Communications*, 1996, 351 - 358.
- [HEN 41] Henyey, L.G.; Greenstein, J.L., Diffusion Radiation in the Galaxy, *Astroph. J.*, 1941, 70-83.
- [HUA 04] Huang, David; Li, Yan; Radhakrishnan, Sunita, Optical coherence tomography of the anterior segment of the eye, *Ophthalmol Clin North Am*, 2004, 1-6.

- [ISH 97] Ishimaru, Akira, *Wave propagation and scattering in random media*, New York, NY [u.a.]: IEEE Press [u.a.], 1997.
- [JAC 94] Jacques, Steven L., *Tissue Optics, Short Course SC30, SPIE OE/LASE 94*, 1994, 1 - 52.
- [KEI 93] Keijzer, Marlène, *Light transport for medical laser treatments*, Dissertation, Universität Delft, 1993.
- [KIT 85] Kittrell, C.; Willett, R.L.; de las Santos-Pacheo, C.; Ratliff, N.B.; Kramer, J.R.; Malk, E.G.; Feld, M.S., *Diagnosis of Fibrous Atherosclerosis Using Fluorescence, Appl. Opt.*, 1985, 2280-2281.
- [KNÜ] Knüttel, A., [http://www.isis-optronics.de/index\\_de.php](http://www.isis-optronics.de/index_de.php),
- [KUT 88] Kuttruff, Heinrich, *Physik und Technik des Ultraschalls: mit 14 Tabellen*, Stuttgart: Hirzel, 1988.
- [LIF 03] Liffers, A.; Vogt, M.; Ermert, H., *In vivo biomicroscopy of the skin with high-resolution magnetic resonance imaging and high frequency ultrasound, Biomed Tech (Berl)*, 2003, 130-4.
- [LIG] Light Lab Imaging, <http://www.lightlabimaging.com/index.html>,
- [MOR 00] Morgner, U.; Drexler, W.; Kärtner, F. X.; Li, X. D.; Pitris, C.; Ippen, E. P.; Fujimoto, J. G., *Spectroscopic optical coherence tomography, Optics Letters*, 2000, 111 - 113.
- [MOR 04] Mori, Keisuke; Gehlbach, Peter L.; Sano, Akemi; Deguchi, Tatsuya; Yoneya, Shin, *Comparison of epiretinal membranes of differing pathogenesis using optical coherence tomography, Retina*, 2004, 57-62.
- [OBE 02] Oberheide, Uwe, *Entwicklung eines bildgebenden Verfahrens für die Darstellung biologischen Gewebes basierend auf laserinduziertem Ultraschall*, Dissertation, Fachbereich Physik, Universität Hannover, 2002.

- [OST 99] Ostermeyer, Martin, *Light transport in inhomogeneous scattering media: perturbation theory and biomedical application*, Dissertation, Fachbereich Physik, Universität Hannover, 1999.
- [POV 02] Povazay, B.; Bizheva, K.; Unterhuber, A.; Hermann, B.; Sattmann, H.; Fercher, A. F.; Drexler, W.; Apolonski, A.; Wadsworth, W. J.; Knight, J. C.; Russell, P. St. J.; Vetterlein, M.; Scherzer, E., Submicrometer axial resolution optical coherence tomography, *Opt. Lett.*, 2002, 1800-1802.
- [PRA 99] Prahl, S.A., Optical Absorption of Hemoglobin, <http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin/index.html>, 1999.
- [ROG 99] Roggan, Andre; Moritz, Friebel; Dörschel, Klaus; Hahn, Andreas; Müller, Gerhard, Optical Properties of Circulating Human Blood in the Wavelength Range 400-2500 nm, *Journal of Biomedical Optics*, 1999, 36-46.
- [ROL 98] Rollins, Andrew M.; Kulkarni, Manish D.; Yazdanfar, Siavash; Ung-arunyawee, Rujchai; Izatt, Joseph A., In vivo video rate optical coherence tomography , *Optics Express*, 1998,.
- [SAR 87] Sartori, M.; Sauerbrey, R.; Kubodera, S.; Tittel, F.K.; Roberts, R.; Henry, P.D., Autofluorescence Maps of Atherosclerotic Human Arteries, , 1987,.
- [SCH 98] Schmitz, Christoph, *Spektroskopische und strukturelle Untersuchungen gewebeähnlicher Substanzen mit der gepulsten photothermischen Radiometrie*, Dissertation, Fachbereich Physik, Universität Hannover, 1998.
- [SER 97] Sergeev, A.M.; Gelikonov, V.M.; Gelikonov, G.V.; Feldchtein, F.I.; Kuranov, R.V.; Gladkova, N.D., In vivo endoscopic OCT imaging of precancer and cancer states of human mucosa, 1997,.
- [SHA 01] Shakhov, Andrew, V.; Terentijeva, Anna B.; Kamensky, Vladislav A.; Snopova, Ludmila B.; GElikonov, Valentin M., OCT Monitoring for Laser Surgery of laryngeal Carcinoma, 2001, 253-258.

- [SZY 98] Szydło, J.; Delachenal, N.; Gianotti, R.; Wälti, R.; Bleuler, H.; Salathé, R. P., Air-turbine driven optical low-coherence reflectometry at 28.6-kHz scan repetition rate, *Optics Communications*, 1998, 1 - 4.
- [TEA 97] Tearney, G. J.; Bouma, B. E.; Fujimoto, J. G., High-speed phase- and group-delay scanning with a grating-based phase control delay line, *Optics Letters*, 1997, 1811 - 1813.
- [TUC 00] Tuchin, Valery, *Tissue optics: light scattering methods and instruments for medical diagnosis*, Bellingham, Wash.: SPIE Optical Engineering Press, 2000.
- [VAN 91] van Staveren, Hugo.J.; Moes, Christian.J.M.; van Marle, Jan; Prahl, Scott A.; van Gemert, Martin J.C., Light scattering in Intralipid-10% in the wavelength range of 400-1100 nm, *Applied Optics*, 1991, 4507-4514.
- [VOG 03] Vogt, M.; Knüttel, A.; Hoffmann, K.; Altmeyer, P; Emmert, H., Comparison of High Frequency Ultrasound and Optical Coherence Tomography as Modalities for High Resolution and Non Invasive Skin Imaging, *Biomedizinische Technik*, 2003, 116-121.
- [WIL 99] Willmann, Stefan, *Streulichtspektroskopie mit Hilfe von Photonendichtewellen*, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 1999.

---

## Liste der Veröffentlichungen

1. Will F, Singh A, Sharabrin E, Sapozhnikova V, Kuranov R, Ertmer W, Lubatschowski H; Extraluminal laser angioplasty (ELAN): laser tissue removal of arterial wall for restoration of wall flexibility and methods for therapy control Proc. SPIE Vol. 5142, p. 59-67, (Oct 2003)
2. Will F, Singh A, Ertmer W, Welling H, Lubatschowski H Extraluminal laser angioplasty (ELAN): a new method for treating atherosclerotic vessels Proc. SPIE Vol. 4949, p. 477-487, (Jun 2003)
3. Lubatschowski H, Heisterkamp A, Will F, Singh A, Serbin J, Ostendorf A, Kermani O, Heermann R, Welling H, Ertmer W; Medical and biological applications for ultrafast laser pulses Proc. SPIE Vol. 4830, p. 537-543, (Feb 2003)
4. Lubatschowski H, Heisterkamp A, Will F, Müller W, Bauer T, Fallnich C, Welling H, Ertmer W; Ultrafast Laser Pulses in Medical Applications Proc SPIE Vol 4633, p.38-49, (Apr 2002)
5. Ziolk C, Ernst H, Will G F, Lubatschowski H, Welling H, Ertmer W; Diode-pumped high average-power, high repetition-rate 2.94- $\mu\text{m}$  Er:YAG laser; OSA TOPS, Proc. ASSL 2001, MC6 (2001)
6. Ziolk C, Ernst H, Will F G, Lubatschowski H, Welling H, Ertmer W; High repetition-rate, high average-power, diode-pumped 2.94  $\mu\text{m}$  Er:YAG laser Opt. Lett. 26, 599-601 (2001)

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

geboren am: 08.05.1973 in Hannover

Familienstand: ledig

Eltern: Dr. med. Harald Will, Facharzt für Allgemeinmedizin

Ute Will, geborene Werner, Krankengymnastin

### Schulbesuch

1979 - 1983 Grundschule Altwarmbüchen

1983 - 1985 Orientierungsstufe Altwarmbüchen

1985 - 1992 Gymnasium Isernhagen, Abschluß Abitur

### Grundwehrdienst

Okt. 1992 - Sept. 1993 Panzerlehrbataillon 93, Munster, Einsatz als Panzerfahrer

### Studium

Okt. 1993 - Feb. 2000 Universität Hannover, Studienfach Physik/Diplom

Dez. 1999 - Dez. 2000 Diplomarbeit im Laserzentrum Hannover  
in der Abteilung Entwicklung, Gruppe Lasermedizin

Jan. 2001 Diplom

seit Juni 2001 Promotion

### Beruflicher Werdegang

März 2000 - Mai 2000 hilfwissenschaftlicher Mitarbeiter mit Abschluß  
im Laser Zentrum Hannover e.V.,  
Abteilung Entwicklung, Gruppe Lasermedizin

seit 1. Juni 2000 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Laser Zentrum Hannover e.V.,  
Abteilung Entwicklung, Gruppe Lasermedizin

---

# Danksagung

An dieser Stelle gilt es, etlichen Personen Dank zu sagen, die mich während meiner Zeit als Doktorand am Laserzentrum Hannover e.V. und im Institut für Quantenoptik begleitet haben.

An erster Stelle möchte ich natürlich meinen Eltern danken, die mir die Möglichkeit gegeben haben, Studium und Promotion durchzuführen und stets an meiner Arbeit Anteil genommen haben, ebenso wie meine Geschwister Maresa und Claus. Meinem Bruder gilt besonderer Dank für die exzellente technische Unterstützung in Form von Notebook, diversen Laufwerken und vielen anderen kleinen Dingen, die das Leben erleichtern.

Prof. Wolfgang Ertmer danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit unter dem „akademischen“ Dach des Instituts für Quantenoptik durchführen zu dürfen sowie für die Übernahme des Referats und Sitzes im Prüfungsgremium.

Prof. Herbert Welling möchte ich stellvertretend für den Vorstand des LZH's für die Möglichkeit danken, als wissenschaftlicher Mitarbeiter unter dem „physischen“ Dach des LZH's arbeiten zu dürfen. In diesem Zusammenhang gilt mein Dank auch Carsten Fallnich als Leiter der Abteilung Entwicklung und Prof. Heinz Haferkamp, der mir neben der wissenschaftlichen Arbeit im letzten Jahr meiner Promotion durch die Mitarbeit im Zentrum für Biomedizintechnik (ZBM) wertvolle Einblicke in das „Forschungsmanagement“ geben konnte.

Ein großer Dank gilt Holger Lubatschowski für die Betreuung der Promotion, die hervorragende Arbeitsatmosphäre, schöne Dänemarkseminare und sein Vertrauen auch nach der Promotion auf mich zu setzen.

Der OCT-Arbeitsgruppe aus Nizhny Novgorod, insbesondere aber Roman Kuranov, möchte ich für die gute Zusammenarbeit bei den OCT-Messungen danken. Evgeny Sharabrin gilt mein Dank für die Vorbereitung und Unterstützung der Messungen an der Nizhny Novgorod Medical Academy.

Für die Bereitstellung der Arterienproben möchte ich zum einen den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover danken, insbesondere Frau

Lüdkefels und Dr. Wohlsein, zum anderen der Arbeitsgruppe von Prof. Haverich in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover. Hier möchte ich Dr. Teebken, Dr. Pichlmaier und Frau Zieme besonders danken.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Lasermedizin und der Arbeitsgruppe Ertmer im IQO für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Hier möchte ich insbesondere die „Alten“ nennen: Alex als gutes Vorbild für zügige Promotionen bei gleichzeitiger Beachtung des Lifestyles in Form aller möglichen Trendsportarten, Uwe als der immer hilfsbereite „Mr. Wolf“, der jedes Problem lösen kann und Carsten Ziolk, der mir die „Laserei“ zeigte. Christoph Lee gilt mein Dank für die nette Krankenbetreuung und Ingo Bruder für die Präparation der ersten ELAN-Arterien. Wiebke Müller gilt mein Dank für ihre besondere Fröhlichkeit, die sie während ihrer Zeit am LZH in die Arbeitsgruppe brachte, und die netten Trainingsabende beim Tischtennis-Unisport.

Natürlich gilt mein Dank auch den aktuellen Mitarbeitern: Holger Ernst für die kameradschaftliche Bürogemeinschaft, Cord Arnold für das Korrekturlesen der „Diss“ und Tammo Ripken für stets aktuelle Sportinfos und die Organisation der Dänemarkseminare. Sebastian Bartel möchte ich besonders für eine einzigartige Physikersegeltour auf dem Atlantik danken.

Zuletzt möchte ich auch denjenigen danken, die ich hier vergessen habe, und die mir deswegen nicht böse sind.