

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich-Mathematischen

Gesamtfakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität

Heidelberg

vorgelegt von

Dipl.-Phys. Andreas Velten

aus Günzburg

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2000

Anwendungen von  
Pikosekunden- und Dauerstrich-Lasern  
mit hoher Ausgangsleistung  
in der  
stereotaktischen Neurochirurgie

Gutachter: Prof. Dr. Josef F. Bille  
Prof. Dr. Wolfgang Schlegel



## **Zusammenfassung**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Laserstrahlen eines Nd:YAG-Pikosekunden-Lasersystems mit einer maximalen Ausgangsleistung von 6 W und eines Nd:YAG-Dauerstrichlasers mit einer Leistung von 28 W für Anwendungen in der stereotaktischen Neurochirurgie verfügbar gemacht.

Hierbei galt es, die Laserstrahlen durch einen Gelenkspiegelarm hindurch in 4 m Entfernung durch das innerste Rohr einer Tumorsonde mit einem Durchmesser von 2,8 mm maximal zu transmittieren, um sie anschließend in isotonischer Kochsalzlösung nach weiteren 3,8 cm zu fokussieren.

Es wurden umfangreiche Messungen der Strahlqualität und der Pulsstabilität des Piko-sekunden-Lasers durchgeführt. Eine Möglichkeit zur Reduktion der in der isotonischen Kochsalzlösung entstehenden thermischen Streulinse, die eine Fokussierung verhinderte, wurde entwickelt und umgesetzt.

Die neurochirurgische Einsetzbarkeit des gesamten Systems wurde in mehreren in vitro und in vivo Experimenten gezeigt.

## **Abstract**

The topic of this thesis was to establish the availability of a Nd:YAG picosecond laser system with a maximal output power of 6 W and a Nd:YAG cw laser with a typical output power of 28 W for neurosurgical applications.

For this purpose, it was necessary to align the beams through the inner tube of the tumorprobe with a diameter of 2.8 mm by maximizing the transmission. The 4 m distance between the laser systems and the tube was bridged with an articulated mirror arm and mounted mirrors. At the end of the tube, the beams were focused in saline with a lens, which have a focal length of 38 mm.

Extensive measurements of beam quality and pulse stability of the picosecond laser system were performed. A practical solution was evaluated to reduce the diverging thermal lens in saline, which resulted from localised absorption of power. This thermal lens made the focusing impossible and therefore the usage of the system.

Several in vitro and in vivo experiments were done to test the utilizability of the whole system.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1	Die Kooperation „Stereotaktische Laser-Neurochirurgie“ . . . . .	4
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>7</b>
2.1	Laser . . . . .	7
2.1.1	Grundprinzip . . . . .	7
2.1.2	Pulslaser . . . . .	12
2.2	Laserstrahlen . . . . .	14
2.2.1	Ausbreitung von Laserstrahlen . . . . .	14
2.2.2	Beugungsmaßzahl $M^2$ . . . . .	16
2.3	Wechselwirkung von Laserstrahlen mit Flüssigkeiten . . . . .	16
2.4	Laser-Gewebe-Wechselwirkung . . . . .	19
2.4.1	Photochemische Wechselwirkung . . . . .	19
2.4.2	Thermische Wechselwirkung . . . . .	20
2.4.3	Photoablative Wechselwirkung . . . . .	21
2.4.4	Photodisruptive (plasma-induzierte) Wechselwirkung . . . . .	21
2.5	Neuroanatomie . . . . .	23
2.5.1	Hirnhäute und Ventrikel . . . . .	23
2.5.2	Blutversorgung . . . . .	24
2.5.3	Intrakranielle Tumoren . . . . .	25
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>26</b>
3.1	Lasersysteme . . . . .	26
3.1.1	Dauerstrich-Laser . . . . .	26
3.1.2	Pikosekunden-Laser . . . . .	27

3.2	Strahlführung . . . . .	31
3.2.1	Teleskope . . . . .	31
3.2.2	Gelenkspiegelarme . . . . .	32
3.3	Stereotaktisch geführte Tumorsonden . . . . .	35
3.3.1	Sondenspitze . . . . .	35
3.3.2	Sondenbewegung . . . . .	37
3.3.3	Konfokales Laserscanning-Mikroskop . . . . .	40
3.3.4	Spülsystem . . . . .	40
3.4	Meßmittel . . . . .	40
3.4.1	Digitales Speicheroszillogoskop LeCroy 9374 . . . . .	40
3.4.2	Leistungsmeßgeräte . . . . .	42
3.4.3	Geräte zur Bestimmung von Strahlgrößen . . . . .	43
3.5	Operationsraum an der K. U. Leuven (Belgien) . . . . .	44
<b>4</b>	<b>Experimente und Ergebnisse</b>	<b>46</b>
4.1	Bestimmung der Laserparameter . . . . .	46
4.1.1	Zeitliche Schwankungen des Pikosekunden-Lasersystems HARP . . . . .	46
4.1.2	Strahlvermessung . . . . .	50
4.2	Experimente zur thermischen Wasserlinse . . . . .	55
4.3	Sondenspiegel . . . . .	59
4.3.1	Bestimmung der Zerstörschwelle . . . . .	59
4.4	In Vitro Experimente . . . . .	62
4.4.1	Präparation der Gewebe . . . . .	62
4.4.2	Experimente in Leuven (Belgien) . . . . .	63
4.4.3	Ablationsexperimente in Heidelberg . . . . .	66
4.4.4	Koagulationsexperimente in Heidelberg . . . . .	69
4.5	In Vivo Koagulation in Leuven . . . . .	72
4.5.1	Präparation der Versuchstiere . . . . .	72
4.5.2	Präparation der Histologien . . . . .	72
4.5.3	BremLas RL 30 . . . . .	72
4.5.4	Spectron SL905T . . . . .	74
<b>5</b>	<b>Diskussion und Ausblick</b>	<b>78</b>

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	3
5.1 Stand des Projekts zu Beginn dieser Arbeit . . . . .	78
5.2 Die vorliegende Arbeit . . . . .	78
5.2.1 Koagulation . . . . .	78
5.2.2 Ablation . . . . .	80
5.3 Ausblicke . . . . .	80
5.3.1 Koagulation . . . . .	80
5.3.2 Ablation . . . . .	81
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>82</b>

# Kapitel 1

## Einleitung

Hirntumore werden, wie in der Onkologie üblich, in biologisch gutartige (benigne) und bösartige (maligne) Neoplasien eingeteilt. Dabei gelten langsam und abgegrenzt wachsende Zellwucherungen als gutartig, solche, die schnell wachsen, metastasieren und das umliegende Gewebe infiltrieren, als bösartig. Die Lokalisation im knöchernen Schädel gibt jedoch auch bei gutartigen Tumoren Anlaß zu gefährlichen Entwicklungen, da das zentrale Nervensystem nur wenige Ausweichmöglichkeiten hat. Jedes intrakranielle Wachstum führt zu einer Kompression des Nervengewebes und ist damit gefährlich.

Das vorrangige Ziel einer Therapie ist es, die Ursache des erhöhten Hirndrucks zu entfernen und dabei gesundes Gewebe, so weit es irgendwie möglich ist, zu schonen. Die radikale operative Entfernung setzt einen gut abgegrenzten Tumor, der an einer gut zugänglichen Stelle sitzt, voraus. In vielen Fällen kann jedoch nur eine Teilresektion mit Nachbestrahlung und zytostatischer Therapie angewendet. Glioblastome, die etwa 15 % der Tumorfälle ausmachen, sprechen auf Zytostatika nicht an. Die Strahlensensibilität von Tumoren des zentralen Nervensystems wird unterschiedlich beurteilt. Dennoch ist die Strahlenbehandlung von Hirntumoren primären oder metastatischen Ursprungs eine wirksame Methode. Bei der lokalisierten Strahlentherapie werden im Zielvolumen Dosen bis zu 60 Gy appliziert [DUW84]. Das nekrotisierte Zellgewebe verbleibt in der Schädelkalotte, wo es vernarben oder Pseudozysten bilden kann.

### 1.1 Die Kooperation „Stereotaktische Laser-Neurochirurgie“

Die vorliegende Arbeit war Teil einer umfangreichen Kooperation, die an der Universität Heidelberg, der Universität zu Köln, der Katholischen Universität Leuven (Belgi-

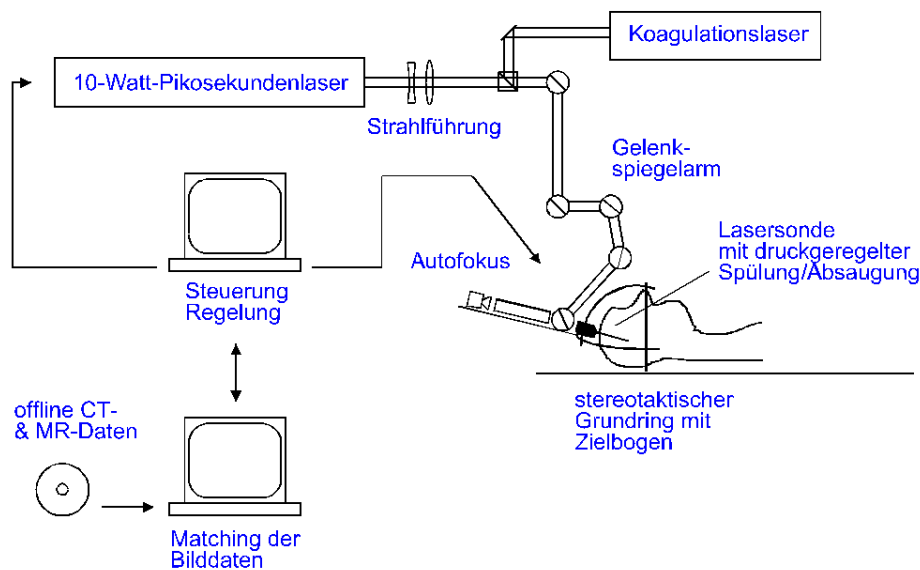


Abbildung 1.1: Übersichtsdarstellung der Operationsmethode

en) sowie der Firma MRC Systems GmbH durchgeführt wurde. Ziel dieser Kooperation war es, eine neuartige Operationstechnik zu entwickeln, mit der es möglich sein wird, tiefliegende Hirntumore zu entfernen.

Die Spitze einer stereotaktisch geführten Sonde wird durch ein etwa 7 mm durchmessendes Loch in der Schädelkalotte durch gesundes Gewebe hindurch in das Zentrum des Tumors geführt. Durch diese Spitze wird der Strahl eines Pikosekunden-Lasers auf das Tumorgewebe fokussiert, der dort durch die hohe Leistungsdichte im Fokus plasmainduziert den Tumor von innen nach außen abträgt.

Die plasmainduzierte Ablation ist zum einen sehr präzise, da das abgetragene Volumen je Laserpuls einem Krater mit einem Durchmesser und einer Tiefe von je ca. 0,1 mm entspricht. Eine hohe Repetitionsrate des Lasers kombiniert mit einem geschickten Abscannen des Tumolvolumens erlauben die Resektion großvolumiger Tumoren. Da die Ablation zum anderen nichtthermisch ist, entsteht an den Rändern des ablatierten Bereichs nur eine 0,1 mm dicke Nekrosezone. Der in kleinste Fragmente zerlegte Tumor wird durch ein geeignetes Spül- und Absaugsystem kontinuierlich aus der Operationshöhle entfernt.

Basierend auf Computer- und Magnetresonanztomographieaufnahmen (CT und MRT) werden vor einer Operation der optimale Zugang zum Tumor sowie das Zielvolumen mit einer eigens dafür entwickelten Software geplant.

Die reichlich vorhandenen Blutgefäße im Gehirn (siehe Abbild 2.10) sowie im Tumor stellen bei einem schneidenden Laser eine potentielle Gefahr dar. Blutungen im Innern

der Schädelkalotte sind mit dem Leben des Patienten nicht lange vereinbar und müssen somit entweder sicher vermieden oder unmittelbar gestoppt werden. Größere Blutgefäße können in der OP-Planung berücksichtigt werden. Ein Dauerstrich-Laser soll die Koagulation von Blutgefäßen ermöglichen, die nicht für die Funktion des Gehirns von Wichtigkeit sind.

Das Operationsmonitoring ist somit bei dieser Tumorthherapie von großer Bedeutung. Das Operationssystem wurde für den Einsatz innerhalb des MR-Tomographen entwickelt. Online-Aufnahmen von der Ablationszone sollen eine mögliche Abweichung von den Planungsdaten (Brainshift) möglichst frühzeitig erkennen lassen, um ein Eingreifen noch während der laufenden Operation zu ermöglichen.

Die Operationstechnik soll an der Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie der Universität zu Köln erstmals am Patienten eingesetzt werden. Im eigens für dieses System gebauten Operationssaal sollen erste Resektionen an nicht mehr vaskularisierten Strahlennekrosen vorgenommen werden, um die dort gemachten Erfahrungen in einem zweiten Schritt am Tumor nutzen zu können.

Grundlegende Untersuchungen zur plasmainduzierten Ablation an Kadaverrinder- und Schweinehirnen sind dieser Arbeit vorausgegangen [Dam93]. Dabei wurde der am Kirchhoff Institut für Physik entwickelte Nd:YLF Pikosekunden-Laser mit einer maximalen Pulsleistung von 1,5 mJ bei 50 ps Pulsdauer und einer Repetitionsrate von maximal 1 kHz verwendet. Hiermit lag die Abtragungseffizienz für den klinischen Einsatz noch zu niedrig. Die Firma Time Bandwidth Products GmbH erhielt im Rahmen dieses Projekts den Entwicklungsauftrag für einen Pikosekunden-Laser mit einer Pulsenergie von 2,5 mJ bei 50 ps und einer Repetitionsrate von 4 kHz. Dieser Laser sollte somit eine mittlere Leistung von 10 W haben.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Operationssystem auf diesen stärkeren Laser und die daraus resultierenden zum Teil unerwarteten Anforderungen angepaßt und getestet. Die Effekte der stärkeren Laserleistung blieben dabei nicht auf die Fokusregion beschränkt, sondern zeigten sich bereits an der ersten im Strahlengang befindlichen Optik. Ebenfalls wurde die Möglichkeit der Koagulation von Blutgefäßen geschaffen und im Tierexperiment getestet.

# Kapitel 2

## Grundlagen

Dieses Kapitel behandelt einige Grundlagen, die im Rahmen dieser Arbeit zur Anwendung kamen. Da das neue Operationssystem mit Ultrakurzpuls-Lasern arbeitet, sind Laser Gegenstand des ersten Abschnitts. In Abschnitt 2 werden Laserstrahlen und deren Ausbreitung grundlegend erörtert, und Abschnitt 3 beschäftigt sich mit Wechselwirkungen von Laserstrahlen mit Flüssigkeiten. Laser-Gewebe-Wechselwirkungen werden in Abschnitt 4 abgehandelt. In Abschnitt 5 wird ein grober Eindruck von der für diese Arbeit wichtigen Neuroanatomie vermittelt.

### 2.1 Laser

#### 2.1.1 Grundprinzip

Aus der Quantenmechanik ist bekannt, daß jedes physikalische System aus diskreten Zuständen, den stationären Eigenzuständen, besteht [HW96]. Jeder dieser Zustände trägt, sofern er besetzt ist, mit seiner Energie zur Gesamtenergie des Systems bei. Elektromagnetische Strahlung kann nur mit diesen diskreten Energieniveaus wechselwirken, wenn die Photonenenergie  $h\nu$  gleich groß wie der Abstand der Niveaus ist.

$$h\nu = E_1 - E_0 \quad (2.1)$$

Betrachtet man ein physikalisches System aus identischen Teilchen (Atome oder Moleküle) mit nur zwei Energieniveaus  $E_0 < E_1$ , so daß  $E_0$  der Grundzustand und  $E_1$  der angeregte Zustand ist, so ist das Verhältnis der Besetzungsdichten  $N_1/N_0$  im thermodynamischen Gleichgewicht nach Boltzmann verteilt.

$$\frac{N_1}{N_0} = \exp\left(-\frac{E_1 - E_0}{kT}\right) \quad (2.2)$$



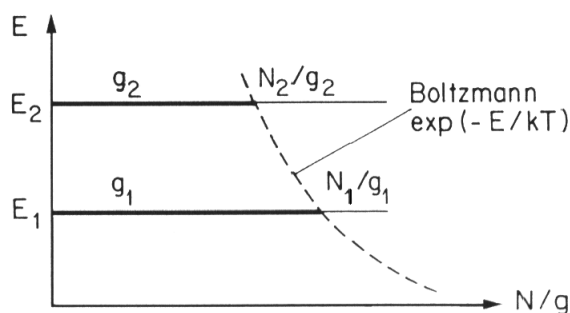


Abbildung 2.1: Zweiniveausystem im thermodynamischen Gleichgewicht (aus [KS99])

Ein angeregtes Teilchen geht durch das Aussenden eines Photons mit einer Wahrscheinlichkeit  $A_{10}$  aus dem oberen in das untere Niveau über. Diese *spontane Emission* ist unabhängig von äußeren Einflüssen, insbesondere einem vorhandenen Strahlungsfeld. Dieser Übergang findet nur vom höheren in den niedrigeren Zustand statt und nie umgekehrt.

Ein Teilchen, das sich im Grundzustand befindet, kann durch Absorption eines Photons aus dem Strahlungsfeld in den oberen Zustand übergehen. Diese *induzierte Absorption* hängt zum einen von der Besetzungsdichte des Grundzustandes und zum anderen von der Strahlungsdichte ab.

Einstein führte die Umkehrung der induzierten Absorption ad hoc ein, um das Plancksche Strahlungsgesetz herzuleiten. Die *induzierte Emission* bewirkt, daß ein angeregtes Teilchen unter Einwirkung eines äußeren Strahlungsfeldes unter Aussendung eines Photons in den Grundzustand übergeht. Die induzierte Emission hängt von der Besetzungsdichte des angeregten Zustandes  $N_1$  ab, sowie wieder von der Strahlungsdichte. Das emittierte Photon hat dieselbe Richtung, Polarisation, Phase und die gleichen spektralen Eigenschaften wie das induzierende Strahlungsfeld. Die induzierte Emission ist ein extrem hochkohärenter Prozeß. Darin liegt die Ursache für den hohen Grad der Kohärenz von Laserstrahlung.

Im thermodynamischen Gleichgewicht hat der Grundzustand eine höhere Besetzungsdichte als der angeregte Zustand (siehe Abbildung 2.1). Ein Strahlungsfeld wird, unabhängig von der spontanen Emission, immer geschwächt werden. Durch Inversion der Besetzungsdichten wird ein Strahlungsfeld verstärkt.

Erreicht wird die Besetzungsinversion unter anderem mit einem im Abbild 2.2 dargestellten Vier-Niveausystem. Dabei werden die Atome mit der Pumprate  $W_{03}$  aus dem Grundzustand in das breite Pumpband gepumpt. Von dort gehen sie sehr schnell und strahlungslos in das obere Laserniveau 2 über. Die Lebensdauer des oberen Laserni-

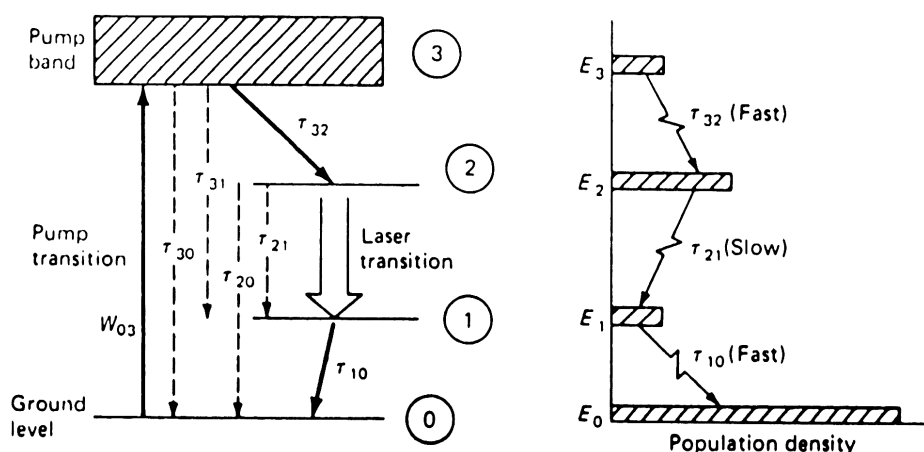


Abbildung 2.2: Stark vereinfachte Darstellung der Energieniveaus eines Vier-Niveau-Lasers

veaus sollte dabei sehr viel größer sein, als alle anderen. Wird das untere Laserniveau ebenfalls schnell in den Grundzustand entleert, erhält man zwischen den Zuständen 2 und 1 Besetzungsinversion, die als Laserübergang genutzt werden kann.

### Neodymdotierte Lasermedien

Das wichtigste laseraktive Ion aus der Gruppe der Seltenen Erden (oder Lantaniden) ist Neodym  $\text{Nd}^{3+}$ , mit der Elektronenkonfiguration  $[\text{Xe}]4f^35s^25p^6$ . Ein Laserübergang wurde mit diesem Ion in mehr als 100 verschiedenen Trägermaterialien erreicht [Koe99]. Die am häufigsten verwendeten Trägermaterialien sind YAG oder Glas. In diesen werden Laserübergänge jeweils von  ${}^4F_{3/2}$  nach  ${}^4I_{9/2}$ ,  ${}^4I_{11/2}$  und  ${}^4I_{13/2}$  mit den zugehörigen Wellenlängen von 0,9, 1,06 und 1,35  $\mu\text{m}$  beobachtet. Nd:Glas Medien sind wegen ihrer herstellbaren Größe sehr interessant für die Fusionsforschung. Laserstäbe von 2 m Länge bei einem Durchmesser von 7,5 cm oder Scheiben mit 90 cm Durchmesser und 5 cm Dicke können mit sehr hohen Dotierungsraten von bis zu 50 % und beugungsbegegrenzter optischer Qualität hergestellt werden. Die in dieser Arbeit verwendeten Laser waren alle Neodym-dotiert. Als Trägermaterialien kamen  $\text{YVO}_4$ , YLF und YAG zum Einsatz.

**Nd:YVO<sub>4</sub>** Neodym-dotiertes Yttrium Vanadat<sup>1</sup> ließ sich bisher nicht in größeren Kristallen züchten, ohne Streuzentren oder Farbzentren als Defekte zu erhalten. Dieser Nachteil hat die breite Nutzung in Blitzlampengepumpten Lasersystemen verhindert.

<sup>1</sup>Vanadiumverbindung  $\text{VO}_4$

Laser-Wellenlänge	1064,3 nm
Fluoreszenzlebensdauer	100 $\mu$ s
optimale Pumpwellenlänge	808,5 nm
Nd Dotierungsanteil	1 %

Tabelle 2.1: Eigenschaften von Nd:YVO<sub>4</sub>

Die hohe Verstärkung und die hohe Absorption von Dioden-Pumplicht macht ihn für die Anwendung in nur wenige Millimeter großen longitudinal gepumpten Oszillatoren geeignet. Der Absorptionskoeffizient ist um den Faktor vier größer und gleichmäßiger um die Pumpwellenlänge von 809 nm, verglichen mit Nd:YAG. Die geringe Fluoreszenzlebensdauer von 100  $\mu$ s macht sich bei einer für Oszillatoren typischen Repetitionsrate im 100 MHz-Bereich nicht nachteilig bemerkbar. Das laseraktive Medium im Oszillator des Pikosekunden-Laser der Firma TBP (weitere Details siehe Kapitel 3.1.2) ist ein Nd:YVO<sub>4</sub>.

**Nd:YLF** Im Lasermedium Nd:LiYF<sub>4</sub> (Nd:YLF) spaltet der  $^4F_{3/2} \rightarrow ^4I_{11/2}$  Übergang durch den Stark-Effekt in einen  $\sigma$ -Übergang mit der Wellenlänge 1053 nm und einen  $\pi$ -Übergang mit der Wellenlänge 1047 nm auf. Die Strahlung der beiden Übergänge haben orthogonale Polarisationsrichtungen zueinander, so daß durch einen Intracavity-Polarisator eine der Wellenlängen selektiert werden kann.

Durch die doppelt so hohe Fluoreszenzlebensdauer und wegen des kleineren Wirkungsquerschnitts für stimulierte Emission von Nd:YLF gegenüber Nd:YAG ergeben sich höhere Energiespeicherzeiten, was für den Einsatz als regenerativer Verstärker positiv ist.

Wie in Kapitel 3.1.2 noch ausführlicher angegeben, wurde mit Nd:YLF als laseraktives Medium ein Pikosekunden-Lasersystem aus Oszillator und regenerativem Verstärker aufgebaut.

**Nd:YAG** Der Nd:YAG-Laser ist der am häufigsten eingesetzte Festkörperlaser. Das Trägermaterial Yttrium-Aluminium-Granat<sup>2</sup> ist ein harter, kubischer Kristall von guter optischen Qualität. In neodymdotiertem YAG werden etwa 1 % der Y<sup>3+</sup> durch Nd<sup>3+</sup> ersetzt, somit ist keine Ladungskompensation erforderlich. Da sich der Radius dieser Seltenen Erden um etwa 3 % unterscheidet, führen höhere Werte zu inneren Spannungen.

---

<sup>2</sup>chemisch: Y<sub>3</sub>Al<sub>5</sub>O<sub>12</sub>

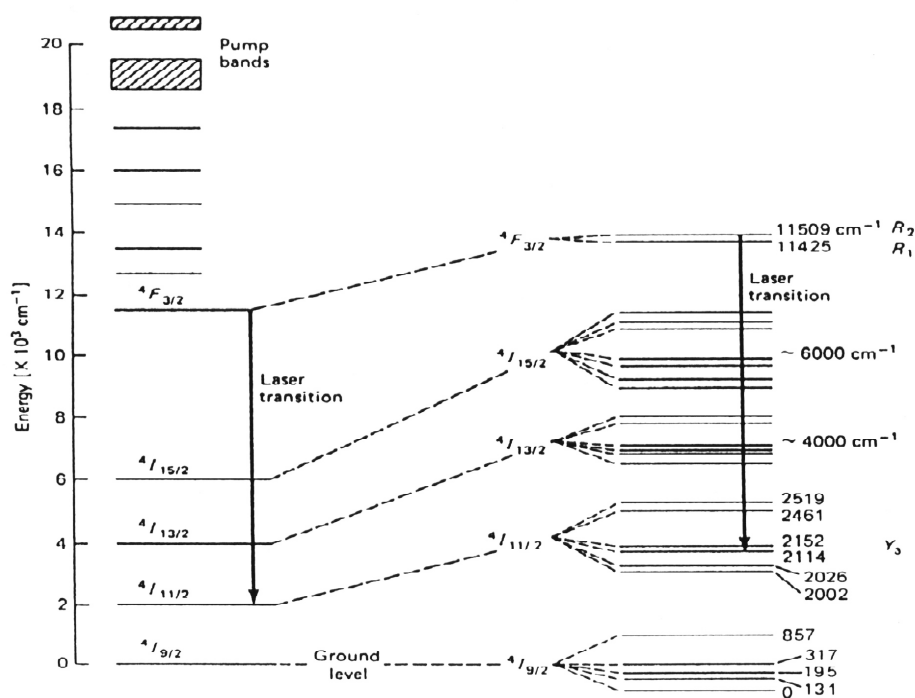


Abbildung 2.3: Termschema des Nd:YAG-Lasermediums

Die strahlungslosen Übergänge aus den Pumpbändern in das obere Laserniveau, sowie aus dem unteren Laserniveau in den Grundzustand führen zu einer Erwärmung des Kristalls. Von Vorteil ist die Wärmeleitfähigkeit von 0,14 W/(cm K), die damit mehr als doppelt so hoch ist wie bei Nd:YLF [Koe99].

Beinahe alle Ionen (über 99,5 %) landen aus dem Pumpband im oberen Laserniveau.

${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{9/2}$ (0,9 $\mu\text{m}$ )	0,25
${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{11/2}$ (1,06 $\mu\text{m}$ )	0,60
${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{13/2}$ (1,35 $\mu\text{m}$ )	0,14
${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{15/2}$ (1,7–2,1 $\mu\text{m}$ )	<0,01

Tabelle 2.2: Fluoreszenzwahrscheinlichkeiten der einzelnen Übergänge

Bei Raumtemperatur befinden sich im oberen Laserniveau  ${}^4F_{3/2}$  nach Boltzmann 40 % in  $R_1$  und 60 % in  $R_2$ . Der stärkste Übergang ist von  $R_2$  nach  $Y_3$ , wobei  $R_2$  aus  $R_1$  strahlungslos aufgefüllt wird. Andere Übergänge können durch den Einbau eines Etalons oder dispersiver Prismen in den Resonator erzwungen werden. Durch diese und ähnliche technische Abwandlungen konnten über 20 Laserübergänge in Nd:YAG erzielt werden [Koe99].

Laser-Wellenlänge $R_2 \rightarrow Y_3$	1064,14 nm
Fluoreszenzlebensdauer	230 $\mu$ s
stärkste Pumpbänder	um 750 nm und um 810 nm
Nd Dotierungsanteil	1 %

Tabelle 2.3: Eigenschaften von Nd:YAG [Koe99]

### 2.1.2 Pulslaser

Wie im Kapitel Laser-Gewebewechselwirkungen (2.4) angeführt, ist eine ultrakurze Pulsdauer für das Ermöglichen der kalten Ablation erforderlich. Nachfolgend sind die Grundprinzipien der Generierung ultrakurzer Pulse durch Modenkopplung kurz angegeben, die weitgehend der Grundlagenliteratur entsprechen [KS99][Koe99].

#### Das Prinzip der Modenkopplung

Der Frequenzabstand zweier benachbarter longitudinaler Moden in einem etwa 0,5 m langen Fabry-Perot-Resonator läßt sich nach

$$\Delta\nu_{q,q+1} = \frac{c}{2L} \quad (2.3)$$

berechnen. Dabei ist  $c$  die Lichtgeschwindigkeit und  $L$  die optische Resonatorlänge. Bei einer Wellenlänge von etwa 1  $\mu$ m ergibt sich ein Linienabstand von  $10^{-6}$ nm. Vergleicht man damit die Linienbreite von Nd:YAG, die 0,45 nm ist, so können sehr viele longitudinale Moden im Resonator anschwingen.

Wie der Name Modenkopplung vermuten läßt, werden viele dieser longitudinalen Moden mit fester Phasenbeziehung

$$\phi_{q+1} - \phi_q = \varphi \quad (2.4)$$

gekoppelt. In Abbildung 2.4 ist dies am Beispiel von drei gekoppelten Moden dargestellt. Die sich daraus ergebende Feldstärke für  $2n + 1$  aufeinanderfolgende Moden mit der identischen Amplitude  $E_0$  ist

$$E(t) = \sum_{q=-n}^n E_0 \exp 2\pi i [(\nu_0 + q\Delta\nu_{q,q+1})t + q\varphi] \quad . \quad (2.5)$$

Die Frequenz der zentralen Mode ist dabei  $\nu_0$ . Die Intensität als Betragsquadrat der Feldstärke ist nach analytisch ausgeführter Summation proportional zu

$$I \propto \left( \frac{\sin [(2n + 1)(2\pi\Delta\nu_{q,q+1}t + \varphi)/2]}{\sin [(2\pi\Delta\nu_{q,q+1}t + \varphi)/2]} \right)^2 \quad . \quad (2.6)$$

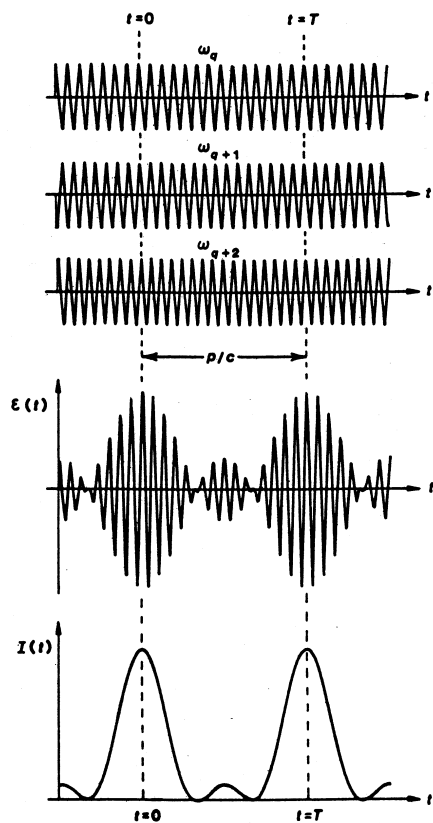


Abbildung 2.4: Zur Veranschaulichung der Modenkopplung. Drei gekoppelte Moden ergeben bereits eine pulsartige Struktur im Intensitätsprofil. Hierbei steht  $p$  für die doppelte optische Resonatorlänge (entnommen aus [Sie86]).

Die Intensität ist zu dem Zeitpunkt maximal, zu dem der Nenner von Gleichung 2.6 verschwindet. Daraus folgt, daß die Pulse einen zeitlichen Abstand voneinander haben, der der Umlaufzeit im Resonator entspricht. Das Verhalten kann so aufgefaßt werden, daß im Resonator ein einzelner Puls mit der Halbwertsbreite

$$\Delta\tau_p \propto \frac{1}{(2n+1)\Delta\nu_{q,q+1}} \quad (2.7)$$

umläuft.

Praktisch erreicht man die Modenkopplung dadurch, daß im Resonator ein Verlustmodulator verwendet wird. Bei Verwendung eines aktiv angesteuerten Modulators, z.B. eines AOM<sup>3</sup>, spricht man von aktiver Modenkopplung, ohne äußere Ansteuerung von passiver Modenkopplung.

### Aktive Modenkopplung

Das externe Signal wird so gewählt, daß die Verluste im Resonator mit einer Frequenz sinusförmig variieren, die mit dem Frequenzabstand  $\Delta\nu_{q,q+1}$  der longitudinalen Resonatormoden identisch ist. Die entstehende Amplitudenmodulation erzeugt Seitenbänder,

<sup>3</sup>Akustooptischer Modulator

deren Frequenz mit den Nachbarmoden übereinstimmt. Diese Seitenbänder werden wiederum amplitudenmoduliert und so fort, bis alle Moden innerhalb des Verstärkungsprofils miteinander gekoppelt sind.

Der Oszillator des Nd:YLF Pikosekunden-Lasers arbeitet nach diesem Prinzip der aktiven Modenkopplung.

### Passive Modenkopplung

Die passive Verlustmodulation wird sehr wirkungsvoll durch einen sättigbaren Absorber realisiert. Ausbleichende Farbstoffe werden dafür verwendet. Im Oszillator des Nd:YAG Pikosekunden-Lasers kam ein sättigbarer Absorber in Form eines nicht-linearen Halbleiterspiegels (SESAM<sup>4</sup>) zum Einsatz.

## 2.2 Laserstrahlen

Im vorigen Abschnitt wurde einiges zu longitudinalen Lasermoden und deren Kopplung angegeben. Dieser nun folgende Abschnitt basiert auf der transversalen Grundmode TEM<sub>00</sub> und deren Ausbreitung außerhalb des Resonators. Der darauffolgende Abschnitt handelt von der Beugungsmaßzahl M<sup>2</sup>.

### 2.2.1 Ausbreitung von Laserstrahlen

Die folgenden Anmerkungen zur Ausbreitung von Laserstrahlen sollen nur einen sehr vereinfachten Überblick geben und halten sich an die Darstellung der Grundlagenliteratur wie z.B. [KL66][Sel83][JE98].

Licht wird als elektromagnetische Welle durch die Maxwell-Gleichungen beschrieben. Außer ebenen Wellen sind auch Kugelwellen Lösung der Maxwell-Gleichung. Legt man das Zentrum der Kugelwelle ins Komplexe, mit  $z \rightarrow z + iz_r = q$  erhält man Kugelwellen mit imaginärem Zentrum.

$$E(r, q(z), t) = \frac{A_0}{\sqrt{q^2 + x^2}} \exp -i \left( k\sqrt{q^2 + x^2} - \omega t \right) \quad (2.8)$$

Hierbei sind  $A_0$  die Amplitude,  $\omega$  die Kreisfrequenz,  $z_r$  die Rayleighlänge und  $r = \sqrt{x^2 + y^2}$  der Abstand von der optischen Achse (z-Achse). Der komplexe Parameter  $1/q$  läßt sich durch Trennung von Imaginär- und Realanteil schreiben als

$$\frac{1}{q} = \frac{z}{z^2 + z_r^2} - i \frac{z_r}{z^2 + z_r^2} = \frac{1}{R(z)} - i \frac{2}{zkw^2(z)} \quad , \quad (2.9)$$

<sup>4</sup>semiconductor saturable absorber mirror[KWK+96]

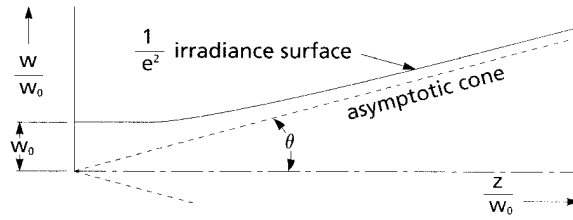


Abbildung 2.5: Strahlausbreitung von reinen Gauß-Strahlen [Gri99]

mit  $w(z)$  als Strahlradius und  $R(z)$  als Krümmungsradius. Betrachtet man den Bereich um die optische Achse und ersetzt die unbestimmte Amplitude  $A_0$  durch  $B = A_0 \exp(kz_r)$ , so erhält man die Feldverteilung von Gauß-Strahlen.

$$E(r, z, t) \approx \frac{B}{q} \exp\left(-\frac{r^2}{w^2(z)}\right) \exp\left(-i\frac{kr^2}{2R(z)}\right) \exp i(\omega - kz) \quad (2.10)$$

### Strahlgrößen

Nach Gleichung 2.10 variiert die Intensität transversal zur Ausbreitungsrichtung nach einer Gauß-Funktion  $\exp(-r^2/w^2)$ .

In den Imaginärteil von Gleichung 2.9 wurde der Strahlradius eingeführt, für den allgemein gilt

$$w(z) = \sqrt{\frac{2}{kz_r}} \sqrt{z^2 + z_r^2} \quad . \quad (2.11)$$

Diese Größe bedeutet, daß die Intensität gegenüber der Maximalintensität bei  $r = w$  auf  $1/e^2 \approx 0,135$  abgesunken ist .

Löst man Gleichung 2.11 an der Stelle  $w(z = 0) = w_0$  nach  $z_r$  auf und setzt diesen Term wieder ein, erhält man die Formel

$$w(z) = w_0 \sqrt{1 + \left(\frac{z\lambda}{\pi w_0^2}\right)^2} \quad . \quad (2.12)$$

Diese Formel ist nur für die Bestimmung des Strahlverlaufs reiner Gauß-Strahlen exakt. Nach Gleichung 2.12 breitet sich der Gauß-Strahl für  $z \gg z_r$  nahezu geradlinig mit dem Divergenzwinkel

$$\vartheta = \frac{\lambda}{\pi w_0} \quad (2.13)$$

aus.



## 2.2.2 Beugungsmaßzahl $M^2$

Reale Laserstrahlen sind keine reinen Gauß-Strahlen, sondern vielmehr durch höhere Moden überlagert. Der Strahlradius des realen Strahls  $W(z)$  ist an jeder Stelle  $z$  um einen Faktor  $M$  größer als der Radius des reinen Gaußstrahls  $w(z)$ . Gleiches gilt für die reale Strahltaile  $W_0$  [TS92][JE98]. Aus dem Strahlensatz folgt selbiger Zusammenhang für den realen Divergenzwinkel  $\Theta$ .

$$W(z) = M w(z) \quad (2.14)$$

$$W_0 = M w_0 \quad (2.15)$$

$$\Theta = M \vartheta = M^2 \frac{\lambda}{\pi W_0} \quad (2.16)$$

Die Ausbreitung eines realen Laserstrahls erfolgt demzufolge mit

$$\boxed{W(z) = W_0 \sqrt{1 + \left( M^2 \frac{z\lambda}{\pi W_0^2} \right)^2}} \quad (2.17)$$

Aus einer gemessenen Fokusgröße  $W_0$  und einer weiteren Strahlgröße  $W(z)$  in einem bekannten Abstand  $z$  läßt sich die Beugungsmaßzahl mit

$$\boxed{M^2 = \frac{\pi W_0^2}{z\lambda} \sqrt{\left( \frac{W(z)}{W_0} \right)^2 - 1}} \quad (2.18)$$

bestimmen.

## 2.3 Wechselwirkung von Laserstrahlen mit Flüssigkeiten

Wie im Kapitel 3.3 noch ausführlicher erörtert wird, besteht die Notwendigkeit, Laserstrahlung über eine Strecke von 38 mm durch isotonische Kochsalzlösung zu transmittieren. Durch lokale Absorption von Laserleistung wird die optische Homogenität der Lösung gestört, was wiederum auf die Ausbreitung der Strahlen Einfluß hat. Nachfolgend soll die Strahlausbreitung in einer durch Laserstrahlen ungleichmäßig erwärmten Flüssigkeit theoretisch behandelt werden. Ausgangspunkt der Überlegungen ist die Strahlengleichung

$$\frac{d}{ds}(n\vec{u}) = \text{grad } n \quad , \quad (2.19)$$

wie sie zur Berechnung des Strahlverlaufs in Gradienten-Index-Linsen oder in optischen Fasern mit nicht konstantem Brechungsindex-Profil eingesetzt wird.<sup>5</sup> Hierbei bedeutet  $\vec{u} = d\vec{r}/ds$  der Tangenten-Einheitsvektor zum Linienelement  $ds$ .

<sup>5</sup>Herleitung der Strahlengleichung z.B. in [Pér96].

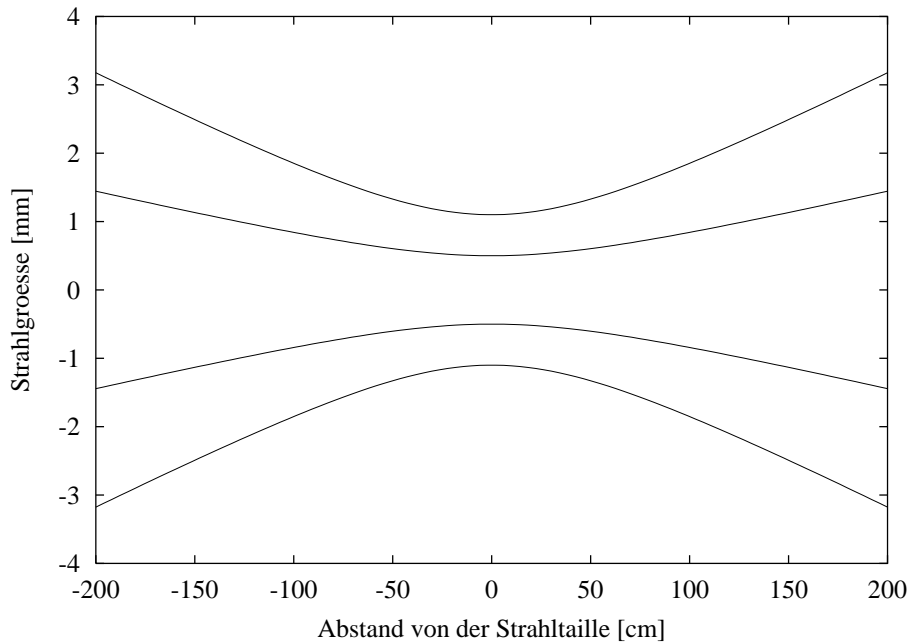


Abbildung 2.6: Veranschaulichung der Ausbreitung eines  $\text{TEM}_{00}$  Strahls (beiden inneren Linien) zu einem Strahl mit  $M^2 = 2,2$

Ein Laserstrahl mit einem gaußförmigen Intensitätsprofil erzeugt in einer ruhenden, absorbierenden Flüssigkeit ein ebenfalls gaußförmiges Temperaturprofil. Bei Wasser ist nach Yunus et.al. [Yun92]  $dn/dT = -10^{-4} \frac{1}{K}$ , das heißt der Brechungsindex nimmt mit steigender Temperatur ab. Das Brechungsindex-Profil läßt sich demnach wie folgt darstellen

$$n(x, y, T) = n_0 + n_1(T) e^{-\frac{2}{w_0^2} \rho^2}, \quad (2.20)$$

wobei  $n_1(T) = \frac{dn}{dT} T = -10^{-4} \frac{1}{K} T [K]$  und  $\rho^2 = x^2 + y^2$  bedeuten.

Durch Gradientenbildung erhält man daraus

$$\text{grad } n = \frac{4n_1}{w_0^2} e^{-\frac{2}{w_0^2} \rho^2} \begin{pmatrix} x \\ y \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (2.21)$$

Für achsennahe Strahlen kann man  $ds = dz$  setzen, so daß für die x-Komponente der linken Seite von Gleichung 2.19 geschrieben werden kann

$$\frac{d(nu)_x}{dz} = n \frac{du_x}{dz}, \quad (2.22)$$

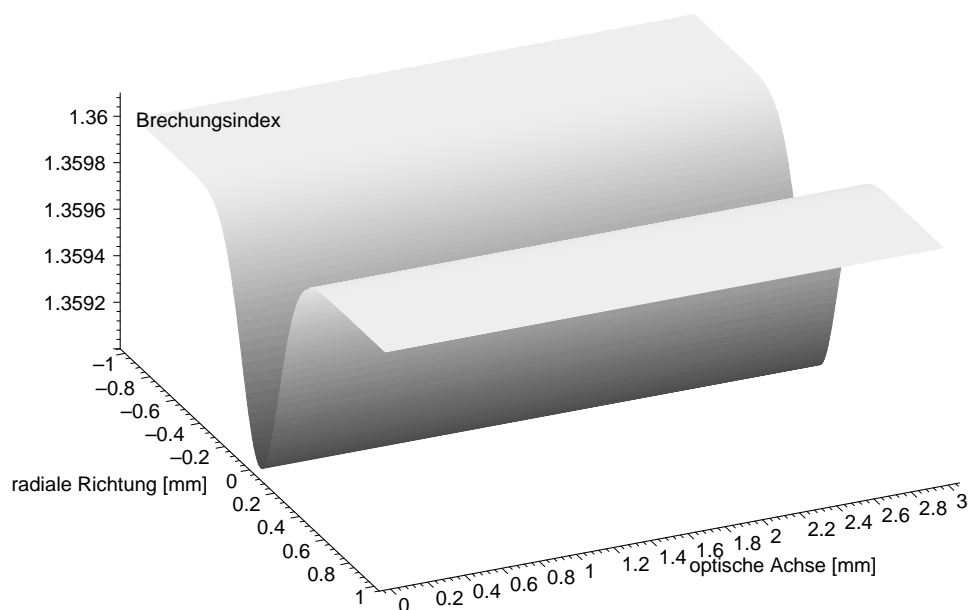


Abbildung 2.7: Brechungsindex-Profil in Salzlösung, wenn durch eine gaußförmige Laserstrahlung mit  $w_0 = 0,3$  mm eine Temperaturerhöhung auf der z-Achse von  $10^\circ\text{C}$  erreicht wird.

da die Änderung des Brechungsindex-Profiles in z-Richtung verschwindet. Für die Ausbreitung eines Laserstrahls in der x-z-Ebene, so daß  $y = 0 \rightarrow \rho^2 = x^2$  gilt, erhält man nach dem Übergang von Differentialen zu Differenzen ( $du_x \rightarrow \Delta u_x$ )

$$\Delta u_x = \underbrace{\frac{4n_1 e^{-\frac{2x^2}{w_0^2}}}{nw_0^2}}_{m(x)} x \Delta z \quad . \quad (2.23)$$

Vereinfacht man die Strahlausbreitung noch weiter, in dem man den Strahl aus Geradenstücken zusammensetzt, deren Steigung  $m(x_{i-1})$  durch das Indexprofil bestimmt wird, das am Ende des vorhergehenden Geradenstücks herrschte und, setzt man in  $m(x_{i-1})$  den Brechungsindex  $n = n_0^6$ , so erhält man letztlich folgende Rekursionsformel

$$x_i = m(x_{i-1})z + x_{i-1} \quad \text{mit} \quad (2.24)$$

$$m(x_i) = \frac{4n_1 x_i e^{-\frac{2x_i^2}{w_0^2}}}{n_0 w_0^2} \quad .$$

Damit läßt sich die Ablenkung von Lichtstrahlen<sup>7</sup> im gaußförmigen Index-Feld, wie in Abbildung 2.8 dargestellt, simulieren.

<sup>6</sup>da  $n_0 \gg n_1 \Rightarrow n \approx n_0$

<sup>7</sup>Strahlen im Sinne der geometrischen Optik

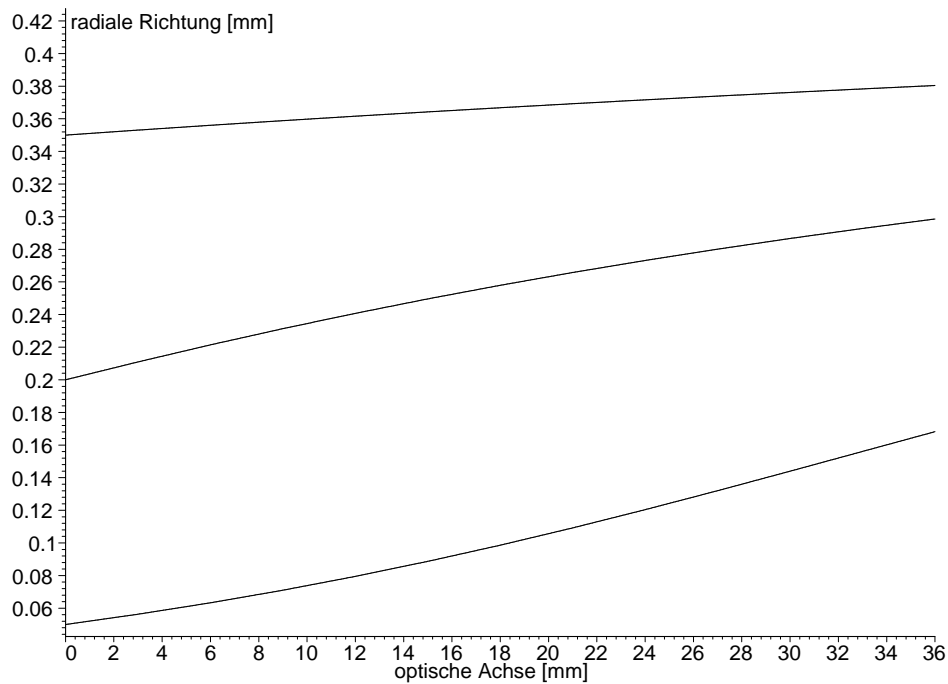


Abbildung 2.8: Simulierte Ablenkung dreier Strahlen in einem Indexfeld mit  $w_0 = 0,3$  mm und einer Kerntemperatur von  $10^\circ\text{C}$ . Die Strahlen bestehen aus 12 Geraden zu je 3 mm.

## 2.4 Laser-Gewebe-Wechselwirkung

Nach der Strahlausbreitung im vorigen Abschnitt, werden in diesem die grundlegenden Wechselwirkungen der Laserstrahlung mit Gewebe behandelt, wobei bereits auf die in dieser Arbeit tatsächlich verwendete Wellenlänge von rund  $1\ \mu\text{m}$  eingeschränkt wird.

Die allgemein anerkannte Einteilung der Laser-Gewebe-Wechselwirkungen geht auf Boulnois [Bou86] zurück. Dieser trug aus einer Vielzahl publizierter medizinischer Laseranwendungen die Wirkmechanismen zusammen und systematisierte sie. Wie in Abbildung 2.9 dargestellt, unterscheidet man seither zwischen photochemischer, thermischer, photoablativer und photodisruptiver (plasma-induzierter) Wechselwirkung.

### 2.4.1 Photochemische Wechselwirkung

Die photochemische Wechselwirkung ist die einzige Wechselwirkung unter den oben genannten, die das Vorhandensein einer körperfremden Substanz, eines Photosensiti-

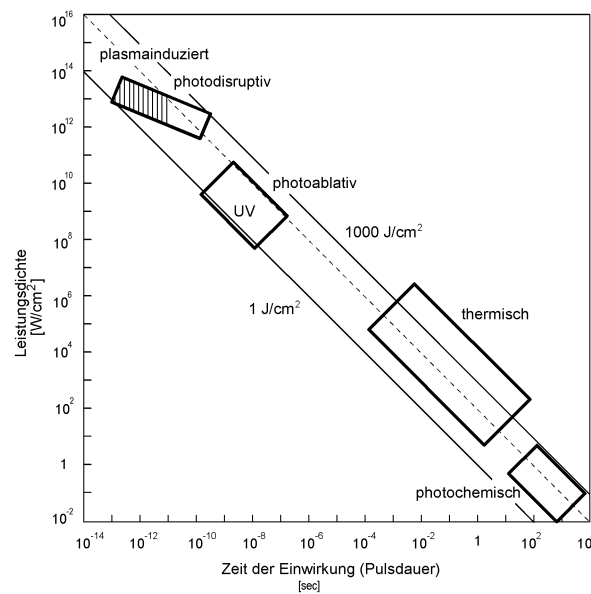


Abbildung 2.9: Klassifizierung der Laser-Gewebe-Wechselwirkung nach Leistungsdichte und Pulsdauer, bzw. Zeit der Einwirkung (aus [Bou86]).

zers<sup>8</sup> erfordert. Diese nichtprimäre Wechselwirkung wurde im Rahmen des Projekts „Stereotaktische Laser-Neurochirurgie“ noch nicht eingesetzt. Der große Vorteil der photodynamischen Therapie ist, daß im Gegensatz zu chirurgischen Resektionsmethoden auch diffus wachsende Tumoren erreicht werden können.

## 2.4.2 Thermische Wechselwirkung

Die thermische Wechselwirkung basiert grundsätzlich auf der Umwandlung elektromagnetischer Energie in Bewegungsenergie durch Absorption der Vibrations- und Rotationsbanden der Gewebemoleküle. Die angeregten Moleküle geben durch inelastische Stöße mit Nachbarmolekülen ihre Energie ab, so daß sich die Energie als Wärme auf das gesamte Gewebe verteilt.

Aus der Leistungsdichte der Laserstrahlung und der Einwirkdauer ergeben sich die resultierenden Gewebetemperaturen. Die dadurch verursachten Veränderungen lassen sich, wie in Tabelle 2.4 angegeben, nach den Temperaturen gliedern.

In der Medizin werden Laserstrahlen häufig zum Schneiden oder Koagulieren von Gewebe verwendet. Wobei der stark wellenlängenabhängige Absorptionskoeffizient den zum

<sup>8</sup>Lichtempfindliche Substanzen, z.B. Hematoporphyrinderivate (HpD), die ihre zelltoxische Wirkung erst durch die Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge (bei HpD meist 630 nm) erhalten.

Temperatur	Gewebeveränderung
43°–45°C	Schrumpfen des Gewebes durch Membranveränderungen
50°C	Abnahme der Enzymaktivität
62°C	Koagulation durch Proteindenaturierung
80°C	Membrandefekte durch Kollagen-denaturierung
100°C	Gewebeablation durch Vaporisation
über 150°C	Karbonisierung

Tabelle 2.4: Einfluß der Gewebetemperatur auf die Veränderungen.

Einsatz kommenden Laser bestimmt. Die 10,6  $\mu\text{m}$ -Strahlung des  $\text{CO}_2$  Lasers wird unmittelbar an der Gewebeoberfläche absorbiert, weshalb diese Laser zum Schneiden eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu dringt die 1,064  $\mu\text{m}$ -Strahlung des Nd:YAG-Lasers mehrere Millimeter ins Gewebe ein und wird vorwiegend zur Koagulation verwendet.

Der Einsatz eines Nd:YAG-Lasers zur Koagulation von Blutgefäßen im Gehirn empfiehlt sich noch aus einem anderen Grund. Nach einer Untersuchung von Wharren et al. von 1984 [WASS84] beträgt das Verhältnis der Absorptionskoeffizienten von Blut zu Gehirngewebe, 100:1. Ziel dieser Untersuchung war es, ein Therapieverfahren zur Behandlung von Arteriovenösen Malformationen zu etablieren.

Die Untersuchungen von Walter et. al. aus dem selben Jahr [WAI84] ergaben, daß mit einem defokussierten Nd:YAG-Laserstrahl cerebrales Tumorgewebe einschließlich der darin befindlichen Blutgefäße koaguliert werden konnte, ohne dabei Blutungen zu erzeugen. Wirth et. al. kamen 1987 [WECR87] in einer 42-Fallstudie zu selbigem Ergebnis.

### 2.4.3 Photoablative Wechselwirkung

Mit ausreichend hoher Photonenenergie (einige eV) werden chemische Bindungen direkt durch die eingebrachte Strahlung aufgebrochen. Dieser Wirkungsmechanismus ist die Grundlage der photoablativen Gewebewechselwirkung, die mit Wellenlängen im UV-Bereich möglich ist. Aus diesem Grund werden hauptsächlich Eximer-Laser mit einer Wellenlänge von 250 nm photoablativ eingesetzt.

### 2.4.4 Photodisruptive (plasma-induzierte) Wechselwirkung

Ultrakurze Laserpulse mit ausreichend hoher Energiedichte führen zur Bildung eines Plasmas. Dabei werden durch Multiphotonen-Ionisation freie Elektronen erzeugt, die

durch inverse Bremsstrahlung weitere Energie aus dem Strahlungsfeld absorbieren. Derart beschleunigte Elektronen ionisieren weitere Atome und Moleküle, so daß wiederum freie Elektronen entstehen und ein lawinenartiger Anstieg freier Elektronen schließlich zum Plasma führt.

Der Zusammenhang zwischen Pulsdauer  $t_p$  und Mindestenergiedichte, die zur Bildung eines Plasmas erforderlich ist,  $\varrho_{th}$ , wurde von Koechner empirisch [Koe92] und von Niemz theoretisch für Pulsdauern zwischen 4 ps und 8  $\mu$ s [Nie96] ermittelt.

$$\varrho_{th} \propto \sqrt{t_p} \quad (2.25)$$

Das Plasma eines 30 ps-Pulses leuchtet etwa 10–20 ns [Wil94]. Durch die hohe Ladungsträgerdichte im Plasma ( $10^{18}/\text{cm}^3$ ) ist die Absorption der Laserstrahlung entsprechend hoch [Fis95]. Durch diesen “plasma shielding effect” wird das Plasma während der Pulsdauer weiter mit Energie versorgt und *wächst* in Richtung Laser, bis zu einer Länge von wenigen hundert  $\mu$ m.

Wird das Plasma in Flüssigkeiten<sup>9</sup> erzeugt, führt die hohe Energiedichte des Plasmas zur Bildung von Schockwellen. Diese dehnen sich mit Überschallgeschwindigkeit (3000 m/s) aus, bis sie sich nach 100–200  $\mu$ m durch Energieabgabe nur noch mit Schallgeschwindigkeit (1480 m/s) fortbewegen.

Durch das unmittelbare Verdampfen der Flüssigkeit am Ort des Plasmas wird gegen den äußeren Druck ein Hohlraum (Kavitationsblase) erzeugt, in dem sich Wasserdampf und andere gasförmige Bestandteile befinden. Beim darauffolgenden Kollabieren der Blase durch den äußeren Druck, heizen sich diese Bestandteile wieder sehr stark auf, bis das Zusammenfallen der Blase gestoppt wird. Die in den wieder aufgeheizten Bestandteilen steckende thermische Energie führt zu einem erneuten Expandieren der Kavitationsblase. Diese Oszillation von Kavitationsblasen erlischt nach etwa 100  $\mu$ s.

Für den Schädigungsradius  $r$  des durch plasma-induzierte Ablation zerstörten Volumens im Gewebe gilt nach Zysset et.al. [ZFD89]

$$r \propto E^{1/3} \quad (2.26)$$

Selbiger Zusammenhang wurde auch für den maximalen Radius der Kavitationsblasen ermittelt, so daß davon ausgegangen wird, daß das Entstehen von Kavitation der verantwortliche Abtragsprozeß bei der plasma-induzierten Ablation ist.

Wie aus Gleichung 2.25 folgt, benötigen kürzere Pulse weniger Energie zum Zünden eines Plasmas, wodurch nach Gleichung 2.26 ein kleinerer Bereich zerstört wird. Für

---

<sup>9</sup>Durch den hohen Wassergehalt zählen Gewebe eher zu den Flüssigkeiten, denn zu den Festkörpern.

eine präzise Gewebeablation sind demzufolge kurze Pulse mit Energien wenig oberhalb der Plasmaschwelle zu wählen.

Die für diese Arbeit wichtigen Punkte lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Die plasma-induzierte Wechselwirkung stellt eine Möglichkeit dar, Tumorgewebe sehr gut lokalisiert und nichtthermisch zu ablatieren. Die Größe der abgelösten Fragmente liegt unter  $50 \mu\text{m}$  [Göt96].
- Je kürzer die Pulsdauer, desto weniger Energie wird zum Zünden eines Plasmas benötigt. Die Pulsdauern der verwendeten Ablationslaser lagen bei
  - 50 ps beim Nd:YLF bzw.
  - 25 ps beim Nd:YAG .
- Die minimal benötigte Energiedichte  $\rho_{th}$  zur Ablation von Gehirngewebe innerhalb physiologischer Kochsalzlösung liegt mit diesen Pulsdauern bei rund  $28 \text{ J/cm}^2$ .

## 2.5 Neuroanatomie

In diesem Abschnitt werden die neuroanatomischen Grundlagen, wie sie im Rahmen dieser Arbeit benötigt werden, kurz angerissen (aus [Sch84]).

Das zentrale Nervensystem beim Menschen ist durch die Schädelkalotte und den Wirbelkanal geschützt. Es wird von oben nach unten eingeteilt in: Großhirn, Zwischenhirn, Mittelhirn und Rautenhirn<sup>10</sup>.

### 2.5.1 Hirnhäute und Ventrikel

Hirn und Rückenmark werden von drei Hirnhäuten umgeben:

- harte Hirnhaut (*Dura mater*),
- Spinnwebhaut mit innerem und äußerem Blatt (*Arachnoidea*) und
- weiche Hirnhaut (*Pia mater*).

---

<sup>10</sup>Bestehend aus Brücke, Kleinhirn und verlängerten Rückenmark. Häufig werden auch Mittelhirn, Brücke und verlängertes Rückenmark als Hirnstamm zusammengefaßt.



Die Dura mater ist eine feste, durchscheinende Membran, die an vielen Stellen am Schädel anliegt und dort mehr oder weniger stark befestigt ist. Zwischen ihr und der Schädelkalotte, bzw. dem Wirbelkanal, befindet sich der *Epiduralraum*, der nur im Wirbelbereich tatsächlich vorhanden ist. Der *Subduralraum* befindet sich zwischen Dura mater und Arachnoidea und ist nur unter pathologischen Bedingungen gefüllt. Sammelt sich hier Blut, dann spricht man von einem subduralen Hämatom. Darunter befindet sich der *Subarachnoidalraum*, zwischen Arachnoidea und Pia mater. Da die Pia mater den Windungen des Gehirns sehr genau folgt, ist dieser Raum an manchen Stellen sehr weit. Die wichtigste dieser Zwischenräume in der Kalotte ist die *Cisterna magna* an der Rückseite des verlängerten Rückenmarks.

Diese Zwischenräume sind mit Hirn-Rückenmarksflüssigkeit, dem *Liquor cerebrospinalis* gefüllt. Das gesamte Gehirn schwimmt gleichsam in diesem Liquor, der als mechanisches Schutzsystem wirkt. Ebenfalls dient er als Wärmeschutz und sorgt für den Abtransport von bestimmten Stoffwechselprodukten.

Der Liquor wird in den Ventrikeln, einem lockeren, gefäßreichen Gewebe (*Plaxus choroidei*), gebildet. Man unterscheidet zwischen den beiden Seitenventrikeln im Großhirn, dem dritten Ventrikel im Zwischenhirn und dem vierten Ventrikel im Hirnstamm unterhalb des Kleinhirns. Die Liquormenge beträgt normalerweise etwa 150 ml. Der Kreislauf des Liquors fließt mit 3–5 ml/min, wobei er in die Hirnräume gelangt. Durch einige Öffnungen im Dach des vierten Ventrikels kann er in den Subarachnoidalraum gelangen. Er umspült das Nervensystem und wird dann in kleinen Ausstülpungen der Spinnwebhaut (*Sinus sagittalis superior*) resorbiert.

### 2.5.2 Blutversorgung

Die vier großen Arterien, zwei Halsschlagadern und zwei Wirbelschlagadern, versorgen das Gehirn mit 15–20 % des gesamten Blutminutenvolumens des menschlichen Körpers, was 750–800 ml/min entspricht. Über diesen Blutstrom wird das Gehirn mit durchschnittlich rund 80 mg Glukose pro Minute versorgt. Da das Gehirn fast keine Sauerstoff- oder Glukosevorräte hat, zeigt ein EEG wenige Sekunden nach einer vollständigen Unterbrechung der Blutversorgung charakteristische Veränderungen. Ist die Blutzufuhr durch eine der großen Hirnarterien unzureichend, so kann das entsprechende Hirngebiet durch Verbindungen zwischen den Hirnarterien trotzdem ausreichend mit Blut versorgt werden.

Aufgrund der Vielzahl der größeren und kleineren Gefäße (siehe Abbild 2.10) ist beim stereotaktisch geführten Einbringen der Sonde in den Tumor äußerste Vorsicht angebracht, damit unter keinen Umständen ein Blutgefäß beschädigt oder eingengt wird.

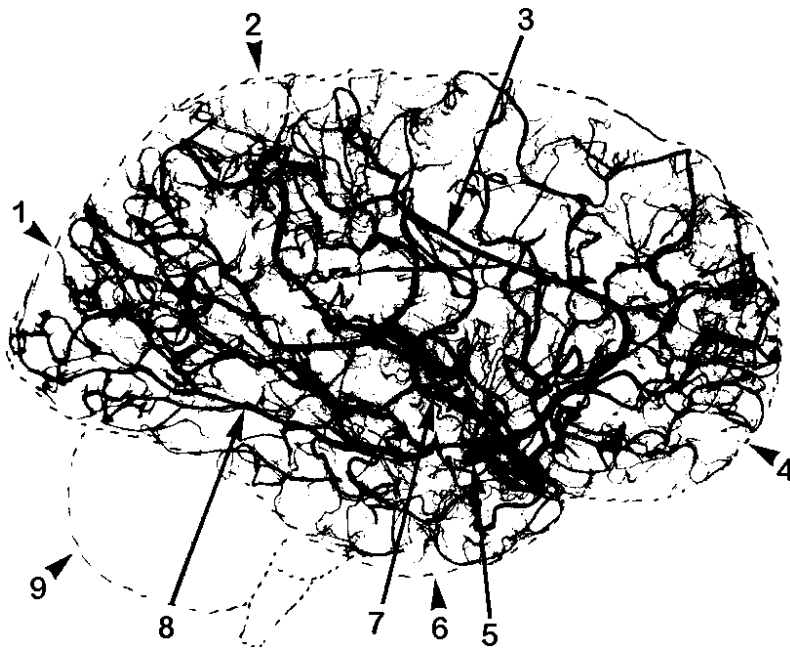


Abbildung 2.10: Arteriogramm des cerebralen Gefäßsystems – projiziert auf die laterale Hirnoberfläche (nach KAPLAN) 1. lobus occipitalis; 2. lobus parietalis; 3. a.percallosa aus a.cerebri anterior; 4. lobus frontalis; 5. a.carotis interna; 6. lobus temporalis; 7. a.cerebri media; 8. a.cerebri posterior; 9. Kleinhirn. Entnommen aus [Sch84].

Kommt es dennoch zu einer Ruptur eines kleinen Gefäßes des arteriellen Blutkreislaufs und bricht die Blutung in die Ventrikel durch, kommt es zu einem besonders schweren Zustandsbild, das mit dem Leben des Patienten kaum vereinbar ist [Sch84].

### 2.5.3 Intrakranielle Tumoren

Wie zu Beginn der Einleitung bereits kurz angegeben, sind Tumoren von Hirn und Rückenmark, ob gutartig oder bösartig, als raumfordernder Prozeß gefährlich.

Die *primären Hirntumoren* gehen nicht nur von Nervengewebe (Neurinome), sondern auch von den Neurogliazellen (Gliome<sup>11</sup>), den Hirn- und Rückenmarkshäuten (Meningiome) und der Hypophyse (Adenome) aus. Unter *sekundären Hirntumoren* werden alle Geschwülste die vom knöchernen Schädel (bzw. Wirbelkanal) ausgehen sowie metastasierende Tumoren zusammengefaßt.

<sup>11</sup>Astrozytom, Oligodendrogliom, Medulloblastom, Glioblastom, sowie andere seltene Formen.

# Kapitel 3

## Material und Methoden

In diesem Kapitel werden alle im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Geräte aufgeführt und, soweit dies für diese Arbeit von Bedeutung ist, spezifiziert.

Im ersten Abschnitt werden die zum Einsatz gekommenen Lasersysteme beschrieben. Der zweite Abschnitt hat die Strahlführung von den Lasersystemen zu der Tumorsende 2 bzw. 3 zum Thema, welche selbst in Abschnitt 3 beschrieben werden.

In den Abschnitten 4 und 5 werden die Meßmittel und der Operationsraum im Tierhaus der K.U. Leuven (Belgien) beschrieben.

### 3.1 Lasersysteme

#### 3.1.1 Dauerstrich-Laser

##### BremLas RL30

Bei diesem Laser handelte es sich um einen bogenlampengepumpten Nd:YAG Laser, der Strahlung mit 1064 nm emittierte. Die typische Ausgangsleistung lag bei 28 W im TEM<sub>00</sub>-Mode. Der parallel zur Bodenplatte linear polarisierte Laserstrahl hatte laut Hersteller eine Strahlqualität von  $M^2 \leq 1,2$ .

Der dreiteilige Pumpkopf war vollständig gekapselt und konstruktiv so optimiert, daß keine Modenblende intra-cavity erforderlich war. Im Gehäuse des Lasers war ein Teleskop eingebaut, das die Strahldivergenz  $\Theta$  auf 1,8 mrad und den Strahldurchmesser  $2W_0$  auf 0,5 mm einstellte.

Die Kühlung des Laserkristalls erfolgte über einen zweikreisigen Wasser–Wasserkühler.

### Spectron SL905T

Auch dieser Laser war ein bogenlampengepumpter Nd:YAG Laser mit 1064 nm Emissionswellenlänge. Der Laser war mit 28 W im TEM<sub>00</sub>-Mode spezifiziert.

Der für industrielle Anwendungen konzipierte Laser war mit einer Modenblende mit 1,2 mm Durchmesser und einem Polarisator intra-cavity versehen. Die Polarisation ließ sich durch Verdrehen des Polarisators beliebig einstellen. Die Strahlqualität wurde vom Hersteller mit  $M^2 < 1,3$  angegeben.

Zur Kühlung des Laserkristalls wurde auch bei diesem Laser eine zweikreisige Wasser-Wasserkühlung eingesetzt.

### 3.1.2 Pikosekunden-Laser

#### Heidelberger Nd:YLF-Laser

Dieser Pikosekunden-Laser bestand aus zwei Einheiten. Zum einen einem Laser – der Oszillator –, der ultrakurze Pulse sehr kleiner Energie mit einer Repetitionsrate von etwa 160 MHz bei einer Ausgangsleistung von typischerweise 30 mW erzeugte. Zum anderen einem regenerativen Verstärker, der die Pulse auf 1,5 mJ bei einer Repetitionsrate von 1 kHz verstärkte.

Beide Einheiten wurden auf einer optischen Platte<sup>1</sup> mit einer nutzbaren Arbeitsfläche von 150×60 cm<sup>2</sup> aufgebaut. Mit einer Abdeckung versehen konnte das Lasersystem zu Kooperationspartnern in Köln und Leuven transportiert werden.

Das Lasersystem benötigte zwei 400V/63A-Drehstrom Anschlüsse, sowie einen Brauchwasseranschluß mit einer Mindestdurchlaufmenge von 50 l/min.

**Oszillator** Wie im oberen Teil der Abbildung 3.1 skizziert, bildete die Rückseite des Laserkristalls einen der Resonatorspiegel. Der Kristall wurde mit einer Laserdiode<sup>2</sup> longitudinal gepumpt, indem der Strahl der Diode mit einer Kollimatorlinse gesammelt, mit einem Prismenstrahlaufweiter zu einem Rechteck aufgeweitet und mit einer kurzbrennweitigen Linse in den Kristall fokussiert wurde. Durch das Endpumpen des Oszillators wurde der gaußsche Grundmode bevorzugt [PS95], so daß ohne Modenblende TEM<sub>00</sub>-Modenbetrieb möglich war.

Das Brewsterfenster selektierte den parallel zur Papierebene schwingenden  $\sigma$ -Übergang bei der Wellenlänge 1054 nm.

---

<sup>1</sup>Breadboard mcs-25-4, Newport GmbH, Holzhofallee 19, D-64295 Darmstadt

<sup>2</sup>Spectra Diode Labs SDL-2462

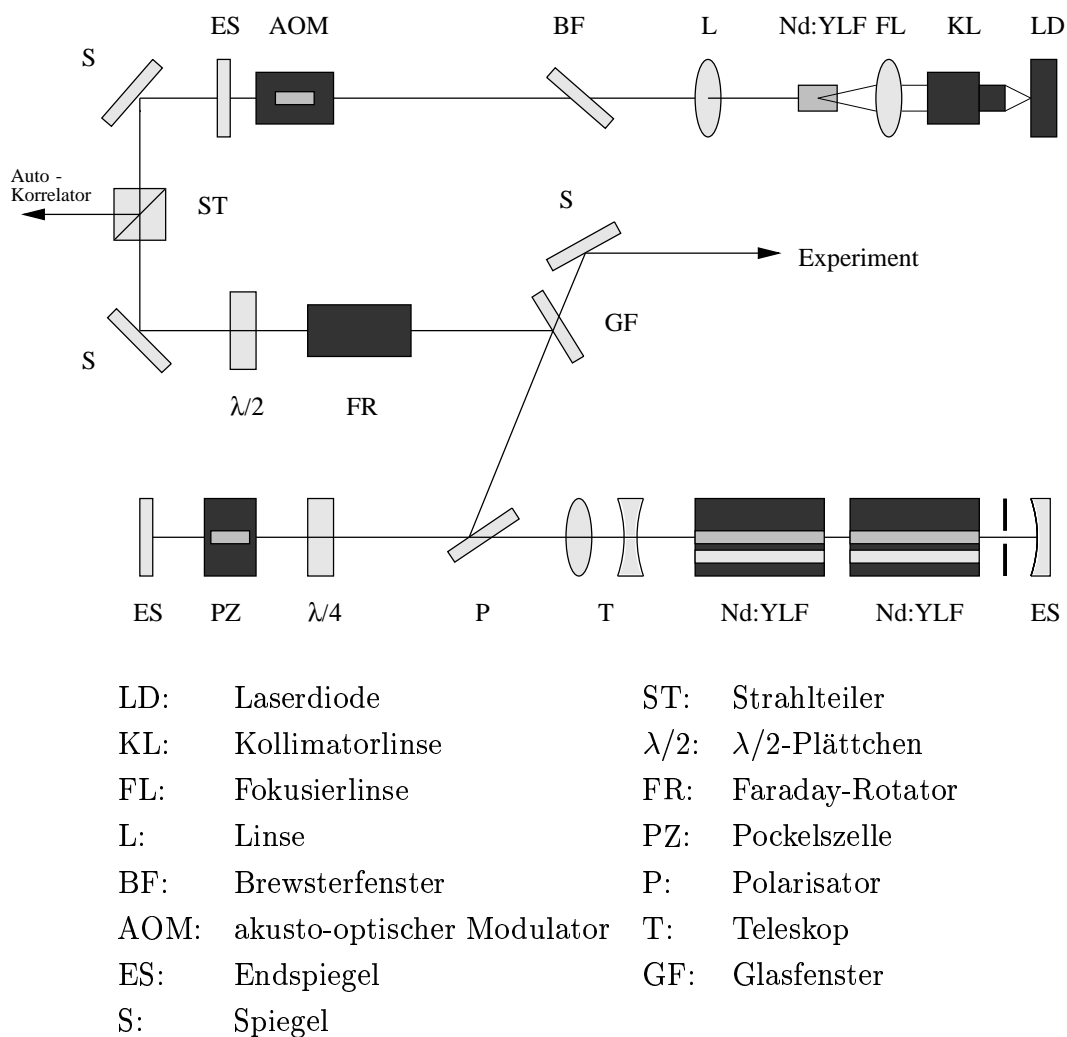


Abbildung 3.1: Schematischer Aufbau des am Kirchhoff Instituts für Physik (bis 1999 Institut für Angewandte Physik) entwickelten Nd:YLF Pikosekunden-Lasers.

Mit dem akustooptischen Modulator wurden verschiedene longitudinale Moden gezwungen, mit fester Phasenbeziehung zu oszillieren (Modenkopplung). Der Modulator bestand aus einem etwa 7 cm langen Lithiumniobat-Kristall, in dem durch eine extern angelegte hochfrequente Spannung ein Brechungsindex-Gitter erzeugt wurde. Dies führte zu periodischen Beugungsverlusten im Resonator, welche Pulsdauern von typischerweise 30 ps erzeugten [Göt96].

**Laserkopplung** Die Laserpulse aus dem Oszillator waren parallel zur Zeichenebene – in Abbild 3.1 – polarisiert. Durch Faraday-Rotator und  $\lambda/2$ -Plättchen in die senkrechte Richtung gedreht, konnte ein Puls am Polarisator in den regenerativen Verstärker reflektiert werden.

**Regenerativer Verstärker** Zwei 76 mm lange und 4 mm durchmessende Nd:YLF-Kristalle wurden mit Xenon Bogenlampen gepumpt.<sup>3</sup> Zur Aufweitung des Laserstrahls auf der Seite der Pockelszelle wurde ein Galilei-2f-Teleskop verwendet.

Durch das Anlegen einer Spannung von 2 kV wirkte der Lithiumniobat-Kristall der Pockelszelle wie ein  $\lambda/4$ -Plättchen. Ohne Spannung hatte er dagegen keinerlei Einfluß auf die Polarisation.

Zum Zeitpunkt des Einfangens eines Pulses in den Verstärker (Seeding) lag keine Spannung an dem Kristall der Pockelszelle an. Die Polarisationsrichtung des am Polarisator eingekoppelten Pulses wurde durch den zweimaligen Durchgang durch das  $\lambda/4$ -Plättchen in die Zeichenebene gedreht. Der Puls konnte den Polarisator transmittieren und in den Laserkristallen verstärkt werden. Zu diesem Zeitpunkt wurde an die Pockelszelle die  $\lambda/4$ -Spannung angelegt, so daß der Puls beim erneuten zweimaligen Durchgang durch  $\lambda/4$ -Plättchen und Pockelszelle um  $180^\circ$  gedreht wurde. Von diesem Zeitpunkt an wurde der Puls in etwa 100 Umläufen regenerativ um einen Faktor  $> 10^7$  verstärkt, bis das obere Laserniveau entvölkert war (Sättigung).

Mit Erreichen der maximalen Pulsenergie wurde die Spannung an der Pockelszelle wieder abgeschaltet (Dumping) und die Polarisation drehte sich nach zweimaligem Durchlaufen des  $\lambda/4$ -Plättchen nur um  $90^\circ$ , so daß der Puls am Polarisator herausreflektiert werden konnte.

### **Nd:YAG-Laser von TBP**

Dieser Pikosekunden-Laser bestand aus drei diodengepumpten Einheiten; einem Oszillator, einem regenerativen Verstärker und einem nachgeschalteten Verstärker.

Das System war auf einer  $120 \times 60 \text{ cm}^2$  großen optischen Platte aufgebaut und durch ein staubdichtes Gehäuse vollständig abgeschlossen. Die Kühlung der Laserkristalle erfolgte über einen geschlossenen Wasserkreislauf, der wiederum über einen Wasser-Luft-Kühler die Abwärme an die Umgebungsluft abgab. Die Stromversorgung der Netzteile, Elektronik und Kühler erfolgte über einfache 230V/16A Steckdose.

Mit diesem Laser-System wurde kurzzeitig eine Pulsenergie von 2,5 mJ bei einer Repetitionsrate von 4 kHz erzielt, was einer mittleren Leistung von 10 W entsprach. Die Pulsdauer lag laut Hersteller zwischen 25 ps und 30 ps. Im typischen Betrieb wurde der Laser bei maximal 8 W betrieben, um Zerstörungen des Kristalls im nachgeschalteten Verstärker zu vermeiden.

---

<sup>3</sup>Quantronix Laser Head 116



Abbildung 3.2: Das Pikosekunden-Lasersystem Harp. Links der Laser, rechts die dazugehörige Elektronik.

**Die erste Einheit** war ein diodengepumpter Nd:YVO<sub>4</sub> Laser, der ultrakurze Laserpulse mit einer Pulsenergie von etwa 10 nJ erzeugte. Die passive Modenkopplung wurde bei diesem Laser über einen sättigbaren Absorberspiegel aus Halbleitermaterial erreicht.<sup>4</sup>

**Der regenerative Verstärker** dieses Pikosekunden-Lasers besaß nur einen Laserstab, der mit einem 20 W Diodenarray direkt gepumpt wurde.<sup>5</sup> Eine Pockelszelle schaltete auch hier die cavity von Dumping auf Seeding um und legte die Repetitionsrate auf 4 kHz fest. Die Ausgangsleistung dieses regenerativen Verstärkers lag typischerweise bei 1,6 W.

**Die letzte Einheit** war kein Laser in herkömmlichem Sinne, da sie keine Endspiegel enthielt. Diese Baugruppe war als Nachverstärker mit insgesamt vier Durchläufen aufgebaut. Als aktives Lasermedium diente ein Nd:YAG-Kristall mit 4 mm Durchmesser und einer Länge von 105 mm. Dieser wurde von pentagonal angeordneten Diodenarrays mit mehreren hundert Watt Lichtleistung (1400 W elektrisch) gepumpt.

<sup>4</sup>SESAM = semiconductor saturable absorber mirror

<sup>5</sup>DCP, Direct Coupled Pump, von Lightwave Electronics

## 3.2 Strahlführung

Wie in der Einleitung kurz erwähnt, wird das in dieser Arbeit beschriebene Operationssystem erstmals an der Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie der Universität zu Köln zum Einsatz kommen. Die dortigen baulichen Gegebenheiten machten es erforderlich, daß zwischen den Lasersystemen und dem Operationsort eine Strecke von etwa 10 m zu überwinden sein wird.

Wie im darauffolgenden Abschnitt über die Tumorsonden noch ausführlicher angegeben, befindet sich am Ende der 10 m-Strecke das Linsenrohr mit einem inneren Durchmesser von nur 2,8 mm. In den ersten 7,5 m sollen die Laserstrahlen über fest installierte Spiegel geleitet werden. In dieser ersten Strecke mußte sich auch sämtliche laserstrahlverändernde Optik (Teleskope) befinden, da die letzten 2,5 m durch einen frei beweglichen Gelenkspiegelarm überbrückt werden sollen.

Erprobt und getestet wurde die Strahlführung auf einem  $90 \times 150 \text{ cm}^2$  Breadboard<sup>6</sup>, welches im Laserraum der MRC Systems GmbH stand.

### 3.2.1 Teleskope

#### Zoom-Teleskop von Sill Optics

Um die Strahlgröße möglichst beliebig einstellen zu können, wurde unter anderem ein *Zoom Beam-Expander*<sup>7</sup> mit variabler Vergrößerung von 1:1 bis 1:8 eingesetzt. Die Ausgangslinse hatte eine Apertur von 30 mm. Das Instrument war mit einer zusätzlichen Divergenzeinstellung versehen und für eine Wellenlänge von 1064 nm ausgelegt.

Das Teleskop wurde in einem um  $\pm 5^\circ$  verkippbaren Optikhalter<sup>8</sup> befestigt. Die Positionierung in x- und y-Richtung – die z-Richtung entspricht der Strahlausbreitungsrichtung – wurde mit einem *xy*-Verschiebetisch<sup>9</sup> realisiert. Um das Teleskop möglichst optimal in den Strahlengang zu justieren, hatte sich folgender Algorithmus bewährt.

Zwei in nicht zu großem Abstand (etwa 80 cm) aufgestellte Blenden markierten den unverschobenen Strahl des Justierlasers (HeNe). Die Vergrößerung am Teleskop auf 1:8 eingestellt und den Divergenzring in mittlere Position gebracht erwies sich als sehr kritische Voreinstellung, mit der eine unzureichene Justierung gut erkannt werden konnte. Die Verkipfung sollte zu Beginn der Aktion in eine augenscheinlich neutrale

---

<sup>6</sup>55-mm UltraLight™ Series Optical Breadboard (Metric), melles griot GmbH, Lilienthalstr. 30-32, D-64625 Bensheim

<sup>7</sup>S6 ASS 2075/126, Sill Optics, Wedelstein, Deutschland.

<sup>8</sup>Transmitting Mount TRANS 80, OWIS GmbH, Im Gaisgraben 7, D-79219 Staufen

<sup>9</sup>460A-XZ, metrische Ausführung, Newport GmbH



Position gebracht werden. Das Teleskop sollte so in den Strahlengang gestellt werden, daß sich der Laserstrahl möglichst in der Mitte der Ein- und Austrittslinsen befand. Wenn nun mit der x- und y-Verstellung die Abweichung an der entfernten Blende vergrößert und anschließend über die Verkippung die Abweichung an der nahen Blende entfernt wurde, konnte nach wenigen Schritten mit gutem Ergebnis gerechnet werden. Die Mechanik des Teleskops war nicht völlig spielfrei, so daß sich die Lage der inneren Linsen zueinander nur reproduzierbar einstellen ließ, wenn jedesmal von der gleichen Richtung auf die gewünschte Vergrößerung gedreht wurde (z.B. nicht von 4 auf 3, sondern von 4 auf 2 und dann auf 3). Der nicht besonders großen Steifigkeit des xy-Tisches sollte bei der Einstellung am Divergenzring Rechnung getragen werden, da der Strahl in etwa 4 m Entfernung während des Einstellens mehrere cm in lateraler Richtung versetzt werden konnte (dieser Versatz verschwand unmittelbar, nachdem der Einstellring nicht mehr berührt wurde).

### Teleskope mit fester Vergrößerung

Mit der Divergenzeinstellung am oben beschriebenen Zoom-Teleskop war es nicht möglich, einen originären Laserstrahl konvergent zu machen. Ein weiteres Teleskop wurde zwischen Spectron cw-Laser oder Pikosekunden-Laser Harp und dem Zoom-Teleskop benötigt, um die Divergenz der Laserstrahlen zu reduzieren. Beim cw-Laser wurde dafür ein 1:1 Kepler-Teleskop verwendet. Um nicht bereits im Teleskop Plasmafunken zu erzeugen, wurde beim Harp ein fokusfreies 1:2 Galilei-Teleskop<sup>10</sup> in den Strahlengang justiert.

Befestigte man die Sammellinse auf einem einachsigen Verschiebetisch so, daß der Abstand der Linsen zueinander verändert werden konnte, ohne daß sich dabei der Strahl lateral verschob, konnte der Laserstrahl ohne das zusätzliche Zoom-Teleskop durch den Gelenkspiegelarm in eine der Tumorsonden justiert werden.

### 3.2.2 Gelenkspiegelarme

Laserstrahlen werden meist über Lichtleiter zu beweglichen Zielen geführt. Diese Möglichkeit nutzten wir auch bei der Beleuchtungsquelle des konfokalen Laser-Scanning-Mikroskops. Der cw-Laserstrahl hätte möglicherweise ebenfalls mittels Fasertechnik in die Tumorsonde eingekoppelt werden können. Beim Pikosekunden-Laser schied diese Möglichkeit jedoch aus.

---

<sup>10</sup>f = 100 mm und f = -50 mm, je beidseitig AR-beschichtet

Singlemode-Fasern schieden aufgrund der nur wenige  $\mu\text{m}$  Durchmesser und der daraus resultierenden extrem hohen Energieichte in der Faser aus. Bei Multimode Fasern ginge die Kohärenz der Laserstrahlung soweit verloren, daß die noch zu erreichende Fokusgröße etwa in der Größenordnung des Kerndurchmessers der Faser wäre, und damit keine Gewebeablation mehr möglich machen würde [Göt96].

Als Möglichkeit verblieb somit nur noch die Verwendung eines Gelenkspiegelarmes, da die freie Führung der Laserstrahlen nicht zuletzt wegen der Betriebssicherheit ausschied.

### Version 1

Im Rahmen einer früheren Arbeit [Ott96] wurde bereits für die erste Tumorsonde ein Gelenkspiegelarm aus nichtrostendem Stahl konstruiert und angefertigt. Dieser 1,1 m lange Arm erzeugte trotz aufwendigen Designs und Herstellung am distalen Ende eine Abweichung des austretenden Laserstrahls von der Mitte von 0-2 mm. Ursache dafür war nicht mangelnde Sorgfalt bei der Justierung der Spiegel in jedem einzelnen Gelenk. Vielmehr stellte sich heraus, daß die orthogonal aufeinander stehenden Drehachsen sich nicht in einem Punkt schnitten, sondern leicht windschief zueinander standen. Diese Abweichung konnte mit keiner Spiegeleinstellung ausgeglichen werden.

Diese erste Version war aufgrund der verwendeten Materialien magnetisch und wäre somit für einen Einsatz in der Nähe eines Kernspin-Tomographen ungeeignet gewesen. Die Firma MRC Systems GmbH entschied sich daraufhin für die Konstruktion eines neuen Gelenkspiegelarmes.

### Version 2

Dieser sollte nicht nur amagnetisch sein, sondern auch mit einer geringeren Maßtoleranz hergestellt werden. Ebenfalls wurde bei dieser zweiten Version großes Augenmerk auf die Auswahl der verwendeten Kugellager gerichtet, um die axiale Toleranz so gering wie möglich zu halten. Damit diese Laserstrahlführung ihr nicht unerhebliches Eigengewicht selbst tragen konnte, wurde in jedes Gelenk eine Bremse integriert.

Wie in der ersten Version wurden Spiegel<sup>11</sup> verwendet, die unter  $45^\circ$  Einfallswinkel für 1064 nm hochreflektierend waren und zusätzlich noch über 80% der HeNe-Wellenlänge 633 nm reflektierten. Dadurch konnte die zeitaufwendige Justierung der Spiegel mit sichtbarer Laserstrahlung durchgeführt werden.

---

<sup>11</sup>HR1064R633>80/45 PS1025C, von Laser Components GmbH, Werner-von-Siemens-Str. 15, D-82140 Olching

Die Befestigung der zweiten Version des Gelenkspiegelarmes am optischen Tisch erfolgte ähnlich wie bei Version 1. Auch hier war die Höhe des Eingangsstrahles auf die Strahlhöhe des Nd:YLF Pikosekunden-Lasersystems von 90 mm abgestimmt. Der 1,2 m lange Arm stellte eine minimale Apertur von 9 mm zur Verfügung.

Leider war das Resultat nicht besser als bei Version 1. Bei der Überprüfung der Maßtoleranzen stellte sich heraus, daß diese zum Teil um einen Faktor zehn überschritten wurden.

Die orthogonal aufeinander stehenden Rotationsachsen der Gelenke führten zu größeren fertigungstechnischen Schwierigkeiten, da zu deren Herstellung das Werkstück umgespannt werden mußte und dadurch die Präzision der Bearbeitungsmaschine nicht voll ausgeschöpft werden konnte.

### **Del Mar Technologies Inc.**

Derzeit befindet sich ein kommerziell vertriebener Gelenkspiegelarm in der Testphase. Die bei der Auslieferung enthaltenen Spiegel verfügten über keine ausreichende Zerstörfestigkeit und mußten gegen die bereits erprobten der Laser Components GmbH ausgetauscht werden. Das hatte zur Folge, daß der gesamte Arm neu justiert werden mußte. Vom Hersteller Del Mar<sup>12</sup> wurden zu diesem Zweck Hilfsmittel angeboten. Zur Justierung eines Spiegels war der nachfolgende Spiegel zu entfernen, und statt dessen wurde als Verlängerung der Rotationsachse ein 30 cm langes Rohr angeschraubt. Mit dem einzustellenden Spiegel wurde nun versucht, den Laserstrahl kollinear auf die Rotationsachse zu justieren.

Die Genauigkeitsgrenze konnte dadurch abgeschätzt werden, daß man einen etwa 1 mm durchmessenden HeNe-Strahl nicht besser als auf  $\pm 0,3$  mm justieren kann. Eine Abweichung von  $\pm 0,3$  mm nach 30 cm vergrößert sich nach 2,3 m auf  $\pm 2,3$  mm. Da die ersten beiden Gelenke bzw. Spiegel nur einen Abstand von etwa 10 cm hatten, konnte es unter ungünstigen Umständen vorkommen, daß die Ungenauigkeit bei der Einstellung der ersten beiden Spiegel schon zu einer Abweichung von über 4 mm am Ende des Arms führte.

Um die Genauigkeit deutlich zu erhöhen, wurde ein kamerabasiertes Justiertool entwickelt, das eine horizontale und vertikale Ortsauflösung des Schwerpunktes des Laserstrahls im sub- $\mu\text{m}$  Bereich ermöglichte. Bei dem mit diesem Justiertool eingestellten Arm werden die durch mangelhafte Justierung hervorgerufenen Abweichungen deutlich unter die fertigungsbedingten fallen.

---

<sup>12</sup>11772 Sorronto Valley Rd., #237 San Diego, CA 92121

### 3.3 Stereotaktisch geführte Tumorsonden

Das eigentliche Instrument, mit dem das kanzeröse Gewebe aus dem Gehirn des Patienten entfernt werden soll, beschreibt dieser Abschnitt.

Bei stereotaktischen Operationen, vor allem in der funktionellen Neurochirurgie, werden Elektroden und Punktionsnadeln von wenigen Millimetern Durchmesser subcortikal eingeführt. Der geringe Durchmesser sorgt dabei für das relativ geringe Risiko, darüberliegende Hirnteile wesentlich zu schädigen. Daraus ergab sich die Designvorgabe, den äußeren Durchmesser des in den Schädel eingeführten Teils der Sonden – die Sondenspitze – so gering wie möglich zu halten.

#### 3.3.1 Sondenspitze

Die Aufgaben, die die Tumorsonden zu erfüllen hatten, lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Bewegung des Plasmafunktens über die Gewebeoberfläche innerhalb eines zylinderförmigen Volumens mit 50 mm Durchmesser und 40 mm Höhe.
- Entfernen der ablatierten Gewebefragmente aus der Operationshöhle bei gleichzeitiger Reinigung der Optik.
- Erkennen und gegebenenfalls Koagulieren von Blutgefäßen.

Aus der Formel

$$w_0 = \frac{\lambda f}{\pi w} \quad (3.1)$$

kann man entnehmen, daß der Fokus  $w_0$  umso kleiner wird, je größer der Eingangsstrahl  $w$  oder je kleiner die Brennweite  $f$  ist.

Sollte der zu ablatierende Bereich nicht zu klein sein, muß die Brennweite eine entsprechende Mindestgröße aufweisen. Es kamen Linsen mit  $f = 45$  mm oder  $f = 38$  mm zum Einsatz.<sup>13</sup>

Um noch einen scharfen Fokus zu erhalten, wurde der Durchmesser der Fokussierlinse auf 2,8 mm festgelegt. Diese Linse wurde am distalen Ende eines Rohres (Linsenrohr) mit einer Wandstärke von 0,1 mm eingeklebt. Das innerste Rohr hatte somit bereits einen Außendurchmesser von 3 mm.

---

<sup>13</sup>Brennweite in isotonischer Kochsalzlösung

Zwischen der Linse und deren Fokus befand sich ein  $45^\circ$ -Spiegel (Sondenspiegel), so daß die Laserstrahlen um  $90^\circ$  aus der Symmetrieachse des Linsenrohres gelenkt wurden. Der Abstand zwischen Linse und Spiegel legte aufgrund der fixen Brennweite den Abstand des Fokusses von der Symmetrieachse der Rohre fest. Dieser Abstand (Arbeitsabstand) ließ sich somit durch laterale Bewegung des Linsenrohres zwischen 0 und etwa der Brennweite der Linse variieren.

Der Sondenspiegel wurde am unteren Ende eines drehbaren Rohres mit 4,3 mm Außendurchmesser und 0,15 mm Wandstärke befestigt. Damit konnte der Fokuspunkt auf einer Kreisbahn rotieren. Wurden beide Röhren synchron in der Höhe verfahren, erhielt man die noch fehlende dritte Dimension.

Alle bislang entwickelten Tumorsonden (Modelle 1 bis 3) verwenden dieses koaxiale Röhrensystem. Die wesentlichen Unterschiede zwischen den Modellgenerationen beliefen sich auf die Strahlführung vom Gelenkspiegelarm bis zum Linsenrohr und auf die Integration eines konfokalen Laserscanning-Mikroskops. So wurde bei den ersten beiden Sonden lediglich ein fest eingebauter Strahlteiler als Umlenkspiegel aus dem Spiegelarm in das Linsenrohr verwendet.

Bei der aktuellen Sonde, Modell 3, war die Strahlführung über zwei einstellbare Spiegel und einen ebenfalls einstellbaren Strahlteiler realisiert. Eine Strahlpositions-Detektion war ebenfalls in diese Sonde integriert worden. Diese soll Bestandteil einer automatischen Strahlnachführung werden, mit deren Hilfe sich Positionsfehler detektieren und ausgleichen lassen sollen [Nit99].

## Düsen

Zwischen dem Linsenrohr mit einem Außendurchmesser von 3 mm und dem Spiegelrohr mit einem Innendurchmesser von 4 mm wurde die Spülflüssigkeit, an der Linse und dem Spiegel vorbei, in die Operationshöhle gepumpt. In diesem Zwischenraum wurde eine der konstruierten Düsen eingesetzt. Diese hatte die Aufgabe, dafür zu sorgen, daß das Spülmedium direkt ab der Linse kollinear zum Laserstrahl verlief um ein Entstehen der thermischen Linse zu verhindern.

Die Düsen hatten somit einen Außendurchmesser von 4 mm und im oberen Teil, in dem das Linsenrohr steckte, einen Innendurchmesser von 3 mm. Der obere Teil diente zum einen der Befestigung der Düse am Linsenrohr und zum anderen der Kanalisierung des Zulaufs.

Ausgehend von einem ersten Modell aus Edelstahl (Version 0) – siehe Tabelle 3.3.1 wurden drei weitere Düsen aus Messing konstruiert und angefertigt (Versionen 1 bis 3). Bei diesen wurden sowohl die Anzahl der Zuläufe als auch deren Größe und Richtung

Versions-Nr.	0	1	3	4
Anzahl der Zuläufe	4	2	4	3
Breite eines Zulaufs	1 mm	2 mm	1 mm	1,2 mm
Richtung der Zuläufe rel. zur Strahlrichtung unterhalb der Linse	90°	90°	60°	90°
Durchmesser der zentralen Bohrung im unteren Teil	2,1 mm	2,5 mm	2,1 mm	2,5 mm

Tabelle 3.1: Gegenüberstellung der Düsenparameter, die bei den einzelnen Versionen gewählt wurden.

variiert. Bei allen vier Düsen wurde versucht, die Querschnittsfläche, die dem Spülmedium zur Verfügung steht, nicht zu weit zu reduzieren. Oberhalb der Düsen war dies der Kreisring zwischen Linsen- und Spiegelrohr mit  $F_0 = 5,5 \text{ mm}^2$ . Bei einer Spülrate von 60 ml/min ergab das eine Fließgeschwindigkeit von 0,18 m/s. Im oberen Teil der Düsen reduzierte sich die Fläche auf  $F_1 = 2 \text{ mm}^2$ , so daß sich die Fließgeschwindigkeit nur auf 0,5 m/s erhöhte.

Bei Version 3 wurde die Richtung der Zuläufe so angeordnet, daß das Spülmedium tangential zur Symmetrieachse einfließen konnte und nicht, wie bei allen anderen Düsen, frontal darauf zu. Damit wurde auszuschließen versucht, daß noch unbewegte Flüssigkeit vor der Linse stand. Als weitere Besonderheit vergrößerte sich die Bohrung im unteren Teil innerhalb der letzten 5 mm von 2,5 mm auf 3,5 mm (*Musketendüse*), um den Kalibersprung nach der Düse zu dämpfen.

Durch das äußerste Rohr mit einem Außendurchmesser von 5,5 mm und einer Wandstärke von 0,2 mm wurde das Spülmedium wieder aus der Operationshöhle abgesaugt. Dieses Rohr diente auch zur Stabilisierung des gesamten Röhrensystems.

Dieses äußerste Rohr wird bei der Operation bis in den Tumor vorgeschoben. Nach Aussage von Neurochirurgen sind starre Instrumente nur bis zu einem maximalen Durchmesser von 7 mm zulässig.

### 3.3.2 Sondenbewegung

Die Sonden werden von PC-gesteuerten Schrittmotoren in Bewegung versetzt. Bislang wurden Schrittmotoren mit 500 Schritten je Umdrehung verwendet.<sup>14</sup> Die Größe und das Gewicht der Schrittmotoren machte es notwendig, die Motoren in einem separaten

<sup>14</sup>VRDM 566/50, Berger & Lahr

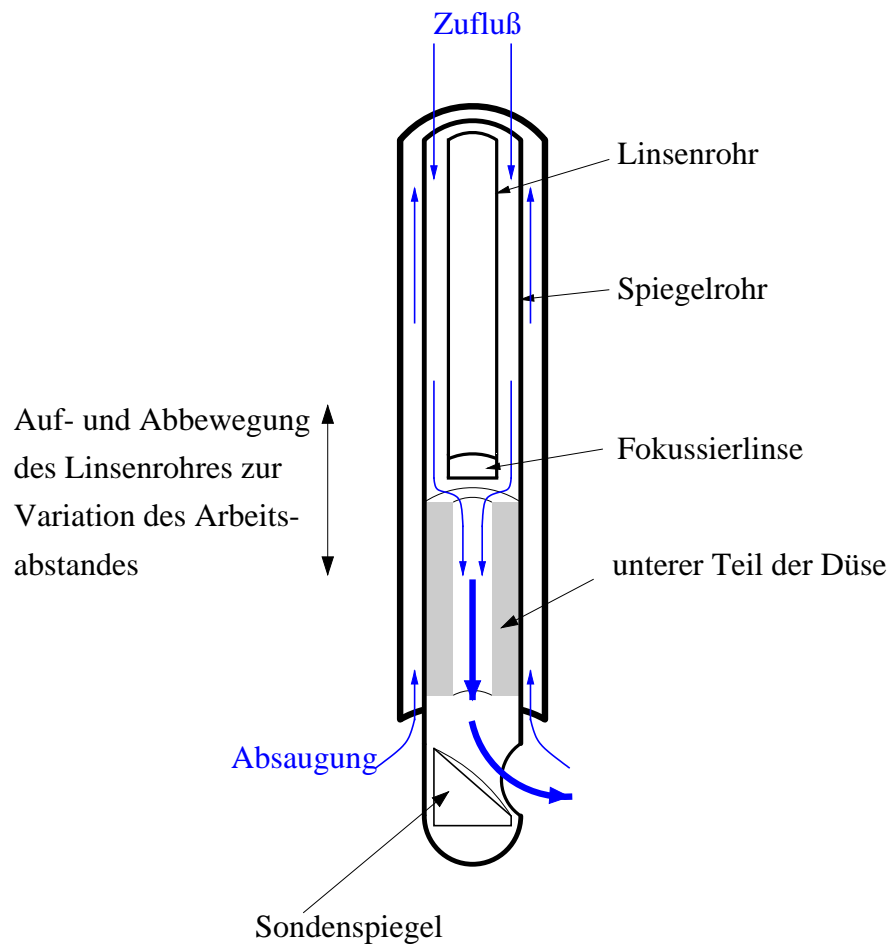


Abbildung 3.3: Sagitaler Schnitt durch das Röhrensystem der Tumorsonden. Zur besseren Übersichtlichkeit wurde von der Düse nur der untere Teil, ohne Zulaufkanäle, dargestellt.



Abbildung 3.4: Messingdüsen der Version 1, 2 und 3

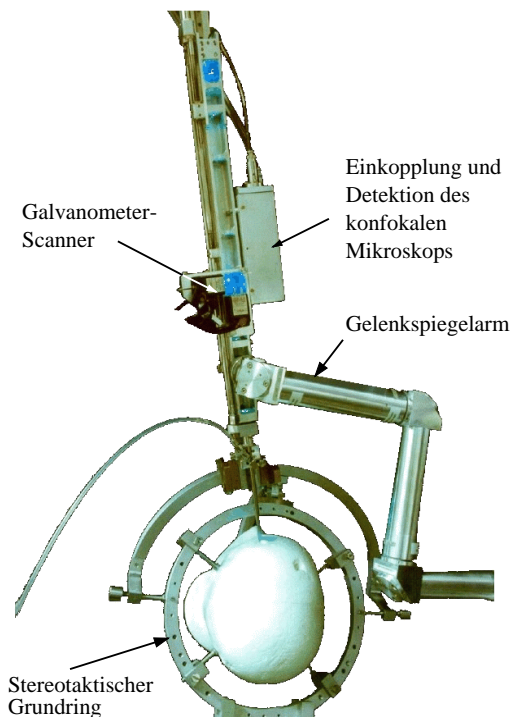


Abbildung 3.5: Photographie der am Stereotaxiesystem befestigten Tumorseonde Modell 2 mit Gelenkspiegelarm.

Gehäuse unterzubringen und die Rotationsbewegung über biegsame Wellen auf die Sonden zu übertragen.

Die translatorische Bewegung des Linsen- und des Spiegelrohres erfolgte über Gewindestangen mit einer Steigung von 1 mm pro Umdrehung. Die theoretische Ortsauflösung der Fokushöhe und des Arbeitsabstandes betrug somit  $2 \mu\text{m}$ . Die Rotation des Linsenrohres wurde durch ein Zahnradpaar mit einer Untersetzung von 4:1 realisiert. Die Winkelauflösung lag somit bei  $0,18^\circ$ .

### Verfahrgeschwindigkeit des Fokus über die Gewebeoberfläche

Die Winkelgeschwindigkeit des Spiegelrohres wurde durch die Vorgabe der an diesem Projekt beteiligten Mediziner auf 30 Umdrehungen je Minute eingeschränkt. Laut Datenblatt konnten die Motoren mit maximal 12 kHz angesteuert werden. Dies hätte (bei 4000 Halbschritten) 180 Upm ermöglicht. Die Ablationsexperimente wurden mit einer maximalen Schrittfrequenz von 1,5 kHz durchgeführt.



### 3.3.3 Konfokales Laserscanning-Mikroskop

Wie der Name vermuten läßt, wurde bei diesem in die Sonden 1 und 2 integrierten Mikroskop von jedem einzelnen Bildpunkt des Objekts die Reflektivität gemessen und anschließend zu einem zweidimensionalen Bild zusammengesetzt. Dazu wurde die Sondenbewegung mit der Scan-Bewegung synchronisiert. Zu jedem Fokuspunkt wurde ein Linienscan aus 20 Bildpunkten aufgenommen und auf dem Bildschirm des steuernden PCs dargestellt. Die digitalisierten Helligkeitswerte wurden über eine vorher festgelegte Tabelle farbkodiert oder als Grauwert angezeigt.

Das Aussehen von Sonde 1 und 2 (siehe Abbildung 3.5) wurde im wesentlichen durch die Optikbank des Laserscanning Mikroskops bestimmt. In dieser war ein einfach gefalteter optischer Weg von 800 mm untergebracht. Des weiteren fallen die Galvanometer-Scanner auf, die oberhalb der Einkoppelung des Gelenkspiegelarmes angebracht waren. Die Detektion des reflektierten Lichts erfolgte mit einer APD<sup>15</sup>, welche mitsamt der dazugehörigen Elektronik<sup>16</sup> in einem lichtdichten Gehäuse seitlich an der Optikbank befestigt wurde. Als Beleuchtungsquelle diente ein Argon Laser mit einer Ausgangsleistung von 25 mW, der durch eine Glasfaser zur Sonde transportiert wurde.

### 3.3.4 Spülsystem

Eine druckgeregelte Spülung wird in einer parallel laufenden Arbeit entwickelt [Sul00]. Die bisher eingesetzten Zahnradpumpen wurden durch Schlauchpumpen ersetzt. Das hatte den Vorteil, daß ein einziger steriler Einwegschlauch ohne Kupplungen oder Schlauchverbinder vom Vorratsgefäß über die Pumpen zur Sonde geführt werden konnte. Wie in einer früheren Arbeit gezeigt wurde, ist es nicht erforderlich, den Druck innerhalb der Operationshöhle zu messen, sondern lediglich an zwei unterschiedlichen Stellen subdural [Sul99].

## 3.4 Meßmittel

### 3.4.1 Digitales Speicheroszilloskop LeCroy 9374

Zur Messung elektrischer Signale stand ein vierkanaliges Speicheroszilloskop mit einer Bandbreite von 1 GHz zur Verfügung. Durch Kombination aller vier Kanäle konnten durch Ausnutzung der 4 MByte Hauptspeicher 50000 Meßwerte mit maximal 2 Gi-

---

<sup>15</sup>Avalanche Photo-Diode

<sup>16</sup>Vorverstärker und Offsetkorrektur

gasamples je Sek. aufgenommen werden [Hea96]. Das Gerät verfügte über ein DOS-formatiges 1,4 MB 3,5" Diskettenlaufwerk, über das die gemessenen Daten auf Diskette gespeichert und zur weiteren Bearbeitung auf einen PC übertragen werden konnten. Für die Speicherung standen die Formate binär und ASCII zur Auswahl.

Jeder Kanal des Oszilloskops konnte intern auf den Wellenwiderstand von  $50 \Omega$  der verwendeten Leitungen RG-58 angepaßt werden. Mit dieser Einstellung konnten Leitungsreflektionen ausgeschlossen werden.

Einstellungen, die zum Betrieb des TBP Pikosekunden-Lasers wiederholt benötigt wurden, konnten auf vier internen Speicherplätzen (Panel-Setup) abgelegt und von dort wieder aufgerufen werden. Das Speichern/Laden der Einstellungen auf einer Diskette war ebenfalls möglich.

Mit diesem Oszilloskop konnten die Meßwerte auch ausgewertet werden. Eine Berechnung (z.B. ermitteln des Maximalwertes) bezog sich dabei entweder auf einen festlegbaren Bereich innerhalb eines Datensatzes (sweep) oder konnte auch über mehrere Datensätze erfolgen. Kombinationen waren ebenfalls möglich (z.B. die Bestimmung des Mittelwertes der Maxima aus den einzelnen sweeps).

### **Automatisierte Auswertung von 200 Pulszügen**

Die Auswertung von Pulszügen wurde über eine derartige Kombination durchgeführt (Ergebnisse siehe Kapitel 4.1.1). Hierbei wurde aus einem Pulszug aus 10–12 einzelnen Laserpulsen ein sweep aus 252 Meßpunkten gebildet. Unter diesen Meßwerten wurde nach dem Maximum gesucht. Die Maxima aller 200 sweeps wurden dann statistisch ausgewertet (Mittelwert und Standardabweichung). Für diesen Vorgang benötigte das Oszilloskope etwa 4 s.

Über die RS-232 Schnittstelle in Verbindung mit dem Programm *LeCroy Scope Explorer*<sup>17</sup> konnten alle Funktionen des Oszilloskops von einem PC aus gesteuert werden. Dazu gehörte sowohl das Laden der Einstellungen von Diskette – die sich dazu im Oszilloskop und nicht im PC befinden muß – als auch das Auswerten von Meßdaten sowie das Zurücksenden der Ergebnisse an den steuernden PC.

Mehrere Befehle konnten mit dem Scope Explorer zu Makros zusammengefaßt werden. Damit wurde die Auswertung der Pulszüge automatisiert und durch wenige Mausklicks im Windows-basierten Scope Explorer vereinfacht. Die erhaltenen Ergebnisdaten standen dann für weitere Anwendungen als ASCII-Datei zur Verfügung.

---

<sup>17</sup>Version 1.05

## Dropouts

Das Schaltsignal der Pockelszelle des TBP Pikosekunden-Lasers konnte mit diesem Oszilloskop auf Aussetzer untersucht werden. Über die Option *Smart Trigger* wurde das Signal daraufhin untersucht, ob auch wirklich alle 250  $\mu\text{s}$  geschaltet wurde. In Kombination mit einem Meßprogramm wurden diese Fälle, die zum Teil nur einmal in 30 Min. auftraten, gezählt und akustisch angezeigt.

### 3.4.2 Leistungsmeßgeräte

Zur Bestimmung der Laserleistung standen drei Leistungsmeßgeräte zur Verfügung. Alle zugehörigen Meßköpfe arbeiteten nach kalorimetrischem Prinzip und waren für unterschiedliche Laserleistungen ausgelegt.

#### Coherent Radiation - Palo Alto Modell 201

Der Meßkopf dieses analogen Meßgeräts war für Leistungen bis 100 W ausgelegt. Das Gerät wurde im Rahmen dieser Arbeit für die Messung der maximalen Ausgangsleistung der verwendeten cw-Laser eingesetzt.

#### Vector S310D mit Meßkopf AC25HD

Leistungen bis 10 W konnten auch mit diesem digitalen Meßgerät gemessen werden. Das Gerät war für die Wellenlänge  $\lambda = 1064 \text{ nm}$  vom Hersteller kalibriert. Der kalorimetrische Meßkopf hatte eine Zerstörschwelle<sup>18</sup> von  $\rho_{max} = 25 \text{ mJ/cm}^2$ .

Da dieses Gerät über eine RS-232 Schnittstelle verfügte, konnten die Meßwerte mit einem PC aufgezeichnet werden. Als Kommunikationssoftware diente das *Hyperterminal* unter Windows 95. Die empfangenen Daten wurden in einem log-File gespeichert.

#### Ophir Laser Power Meter Model DGX

Für Leistungen bis 3 W wurde dieses ebenfalls digitale Powermeter verwendet. Es verfügte wie das Vector S310D über eine RS-232 Schnittstelle. Für dieses Leistungsmeßgerät wurde ein C-Programm erstellt, das die Abfrage der Meßwerte zeitgenau steuerte. Damit konnten die Zeitkonstante des Meßkopfes bestimmt und somit Aussagen über die zeitliche Auflösung dieses Meßmittels gemacht werden. Das Ergebnis floß in die Erstellung eines automatisierten Meßprozesses zur Bestimmung von Strahlgrößen ein (siehe nachfolgenden Abschnitt).

<sup>18</sup>nach Herstellerangaben aus:  $\rho_{max} = 4500 \sqrt{\text{Pulsweite}}$

### 3.4.3 Geräte zur Bestimmung von Strahlgrößen

#### Automatisierte Klängenmeßmethode

In der mechanischen Werkstatt des Kirchhoff Instituts für Physik wurden Verschiebetische mit einer maximalen Wegstrecke von 25 mm hergestellt. Die Einstellung des Weges erfolgte über *Mikrometerschrauben* mit einer Gewindesteigung von 0,5 mm je Umdrehung. Eine Skala auf dem Umfang der Schrauben legte die translatorische Auflösung auf 5  $\mu\text{m}$  fest. Auf den beweglichen Teil des ersten Tisches (x-Richtung) wurde ein zweiter so montiert, daß dieser die y-Achse bildete.

Die Mikrometerschrauben wurden mit Schrittmotoren<sup>19</sup> angetrieben. Da diese Motoren 500 Schritte pro Umdrehung hatten, betrug die theoretische Ortsauflösung 5  $\mu\text{m}$ . Mit Strom versorgt wurden die Motoren von ebenfalls am Kirchhoff Institut hergestellten Schrittmotorsteuerungen<sup>20</sup>, die über den Parallelport eines 386er PC angesteuert wurden. Eine in C geschriebene Software übernahm die Interaktion mit dem Benutzer. Durch das Zusammenbinden der Auslesesoftware des Ophir Leistungsmeßgeräts mit diesem Ansteuerprogramm wurde die Möglichkeit geschaffen, die langwierige Klängenmeßmethode zu automatisieren. Softwareseitig konnte der Abstand sowie die Anzahl der zu messenden Punkte für jede Richtung separat gewählt werden.

Die Größe des xy-Verschiebetisches erwies sich als Nachteil, so daß mit diesem Meßsystem nicht alle Klängenmessungen durchführbar waren. Um die Justierung des xy-Tisches auf den zu messenden Laserstrahl zu erleichtern, wurde der benötigte Leistungsmeßkopf mit auf der Grundplatte des x-Tisches befestigt. Zusätzlich wurde am beweglichen Teil des y-Tisches eine weitere, wesentlich kleinere und nicht motorisierte, xy-Tischkombination so angebracht, daß dessen Achsen parallel zu den Achsen des großen Tisches waren. Auf diesen kleineren wurde dann das orthogonale Klängenpaar geklebt. Über das kleine Tischpaar konnten die Klängen in eine günstige Ausgangsposition gebracht werden, sowie der zu erwartende Meßbereich festgestellt werden. Die etwa 20 minütige Messung lief daraufhin ohne weiteres Zutun ab.

Bei einer Fokussmessung mußte die Leistung, bei der gemessen werden konnte, soweit reduziert werden, daß die Klängen nicht durch den zu messenden Laserstrahl abgetragen wurden. Das Meßgerät registrierte bei Leistungen im mW-Bereich bereits die Wärmestrahlung des Operateurs. Diese Fehlerquelle konnte mit der automatisierten Klängenmethode ebenfalls unterdrückt werden.

---

<sup>19</sup>Berger & Lahr VRDM 566/50 LNA

<sup>20</sup>Typ M11

## BeamProfiler

Dieses PC basierte Laserstrahl-Analysesystem *Model 2350* von der Firma Photon Inc.<sup>21</sup> wurde im Rahmen dieser Arbeit zur Bestimmung diverser Strahlparameter eingesetzt. Es bestand aus einer Meßkarte<sup>22</sup>, dem Detector *Model 2321* sowie einer Windows-basierten Software.

Der Detektor war mit einem Silicon-Array-Sensor ausgestattet, der aus  $752(\text{H}) \times 582(\text{V})$  Bildpunkten, zu je  $8,6 \mu\text{m}(\text{H}) \times 8,2 \mu\text{m}(\text{V})$  bestand. Sättigung wurde bei  $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$  bei einer Wellenlänge von 1064 nm erreicht. Vor dem Sensor war ein Abschwächer mit einer optischen Dichte von 2,8 eingeklebt, so daß der Detektor  $19 \text{ mW}/\text{cm}^2$  zur Sättigung benötigte. Damit die Software die Daten dieses Detektors richtig auswerten konnte, war es notwendig, den Sensor bis an die Sättigungsgrenze heran auszusteuern. Die Laserleistung hätte mit einem zusätzlichen variablen Abschwächer, der eine optische Dichte zwischen 1,7 (Faktor 50) und 4,6 (Faktor 40000) hatte, reduziert werden sollen. Der variable Abschwächer erhöhte die benötigte Leistungsdichte minimal um einen Faktor 50 auf rund  $1 \text{ W}/\text{cm}^2$ . Da dieser Abschwächer eine Zerstörschwelle von nur  $10 \text{ W}/\text{cm}^2$  hatte, stand gerade einmal eine Größenordnung als Einstellbereich zur Verfügung. Dieser Abschwächer erwies sich somit als wenig hilfreich. Statt dessen wurde zur Abschwächung der Laserleistung – speziell die 30 W des cw-Lasers – ein Auskoppelspiegel<sup>23</sup> in den Strahlengang gestellt.

## 3.5 Operationsraum an der K. U. Leuven (Belgien)

Die Tierexperimente, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, fanden alle an der Katholischen Universität in Leuven, Belgien, statt. Einer der Operationsräume im Tierhaus stand uns mehrmals zur Verfügung. Der Nd:YLF Pikosekunden-Laser benötigte zwei dreiphasige 400 V, 64 A Stromanschlüsse und einen Wasseranschluß mit einer Mindestkapazität von 50 l/min. Da im belgischen Stromnetz der Drehstrom nur 240 V hat, waren im Vorfeld größere Installationsarbeiten notwendig.

Die Lasersonde wurde bei den Rattenexperimenten nicht im Stereotaxie-System nach Riechert-Mundinger gehalten, sondern in einem am OP-Tisch befestigten Mikromanipulator (siehe Abbild 3.6). Dieser hatte zwei translatorische Einsteller mit Nonius (Einteilung 1/10 mm) sowie eine Möglichkeit, den Manipulator um den Fußpunkt horizontal

---

<sup>21</sup>1115 Space Prak Drive, Santa Clara, CA 95054

<sup>22</sup>Image Capture Card

<sup>23</sup>Reflektivität 90 % unter 90°, planparalleles Substrat

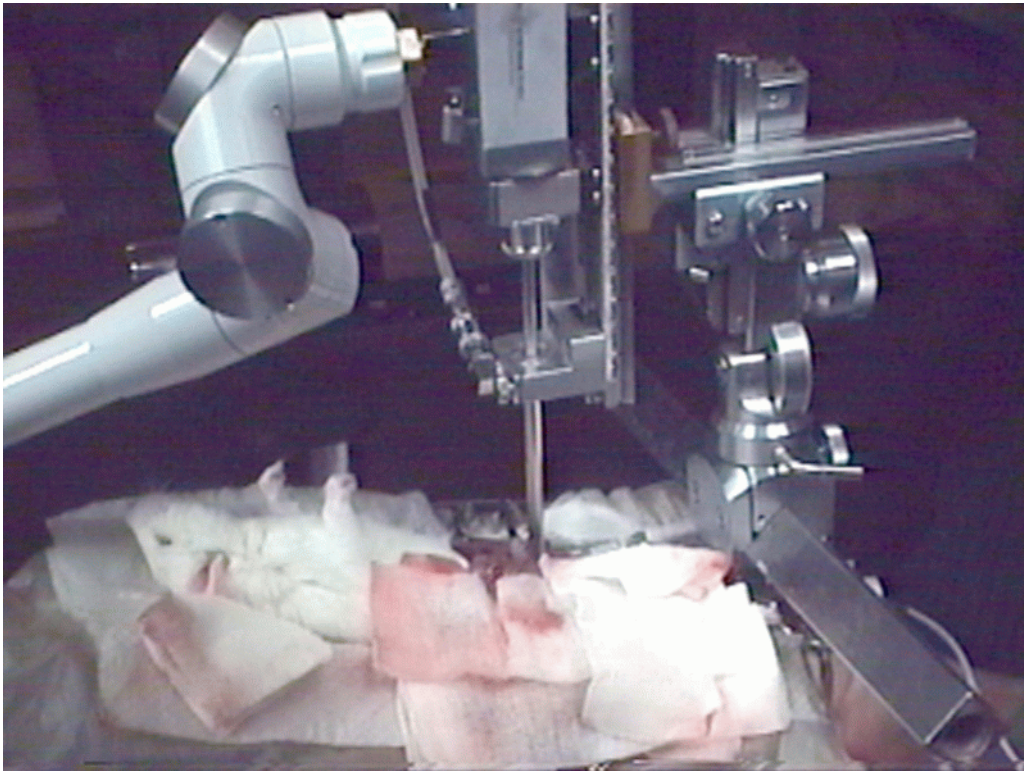


Abbildung 3.6: Photographie eines in vivo Experiments mit Tumorsonde, Modell 2, die am Mikromanipulator befestigt war.

zu drehen und um eine weitere Achse zu verkippfen. Die Befestigung des Manipulators am OP-Tisch konnte selbst noch grob in der Höhe variiert werden.

Durch diese mannigfaltigen Einstellmöglichkeiten konnte die Sondenspitze manuell im offenen Bauchraum der Ratten ausreichend genau positioniert werden. Der Mikromanipulator war zudem in der Lage, die absolute Position der Sonde relativ zum Laser-System festzuhalten, so daß sich die Einkopplung des Laserstrahls durch den Gelenkspiegelarm hindurch über mehrere Tage als stabil erwies.

# Kapitel 4

## Experimente und Ergebnisse

In diesem Kapitel werden einige im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Experimente sowie deren Ergebnisse beschrieben.

Der erste Abschnitt hat die Bestimmung der Laserparameter der in Kapitel 3.1 angeführten Koagulations- und Ablationslaser zum Inhalt. Die Experimente zur thermischen Wasserlinse sind im zweiten Abschnitt behandelt. Der darauffolgende Abschnitt beschreibt die Ermittlung der Zerstörschwelle des Sondenspiegels. Untersuchungen an Gehirngewebe frisch geschlachteter Schweine sind im vierten Abschnitt wiedergegeben. Der letzte Abschnitt gibt die Durchführung und Ergebnisse der Tierexperimente wieder.

### 4.1 Bestimmung der Laserparameter

#### 4.1.1 Zeitliche Schwankungen des Pikosekunden-Lasersystems HARP

Der Pikosekunden-Laser HARP von TBP<sup>1</sup> wurde vom Hersteller mit einer Pulsdauer von 25 ps spezifiziert. Da dieser Laser wiederkehrende Probleme bei der Triggerung des regenerativen Verstärkers auf den Oszillator hatte, war es notwendig, die zeitlichen Schwankungen der Pulsenergie genauer zu analysieren.

Die bei der Bestimmung des Strahlprofils zur Auswahl stehenden Meßverfahren setzten die genaue Kenntnis der zeitlichen Veränderung der Pulsenergie während der Messung voraus.

---

<sup>1</sup>Time Bandwidth Products, Technoparkstrasse 1, CH-8005 Zürich, Schweiz

Anzahl	gemittelt über [sec.]	Mittelwert	Standard- Abweichung	Max.	Min.
3008	121	7,12	0,81	9,01	5,01
2006	80,7	7,31	0,85	9,45	5,20
2003	80,6	7,24	0,81	9,45	4,33

Tabelle 4.1: Ergebnisse der Pulsstabilitätsmessung mit einer großflächigen Diode bei gleichzeitiger, statistischer Auswertung durch das Speicheroszilloskop.

Als Voraussetzung für eine sinnvolle Messung galt stets die Einhaltung der vom Hersteller angegebenen Warmlaufphase von mindestens zwei Stunden. Zusätzlich wurde darauf geachtet, daß eine Klimaanlage die Raumtemperatur auf einem konstanten Wert hielt.

### Statistische Einzelpulsauswertung bei 4 kHz

Mit derzeit zur Verfügung stehenden digitalen Meßmitteln wäre ein direktes Messen jedes einzelnen 25 ps-Pulses nur mit erheblichem finanziellen Aufwand möglich. Erschwerend kam hinzu, daß diese Pulse nur alle 250  $\mu$ s erzeugt wurden, was einem Puls-zu-Pause-Verhältnis von  $1:10^7$  entsprach.

Die im Pikosekunden-Laser eingebauten Photodioden lieferten einen 1 ns breiten elektrischen Puls als Abbild der Pulsenergie. Dieses elektrische Signal ließ sich mit einem digitalen Speicheroszilloskop<sup>2</sup> mit einer maximalen Samplingrate von 2 Gigasamples je Sekunde nur sehr eingeschränkt vermessen, da lediglich 3 Meßpunkte je Puls aufgenommen werden konnten.

Hinter einem HR-Spiegel wurde der transmittierte Strahlanteil mit einer 50 mm Sammelsinse auf ein Segment einer Vier-Quadranten-Diode fokussiert. Das Segment wurde zur Linearisierung mit einer Spannung von 11,22 V vorgespannt.

Die größere interne Kapazität der Diode wurde als analoge Vorstufe mit einer Zeitkonstanten von 180  $\mu$ s genutzt (Sampling-Hold). Dieses Signal konnte in 40 ms digitalisiert und das Maximum gesucht werden. Es wurde damit jeder 161te Puls erfaßt.

Wie aus den Ergebnissen, die in Tabelle 4.1 zusammengefaßt wurden, zu entnehmen ist, lag die Schwankung über 11 %.

<sup>2</sup>LeCroy, 9374, weitere technischen Einzelheiten in Kapitel 3.4.1



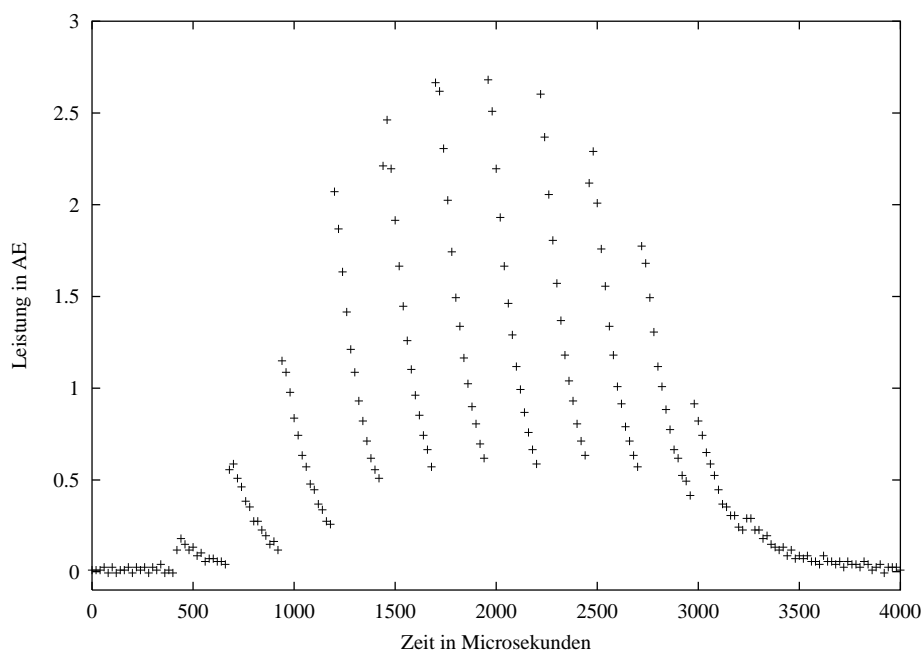


Abbildung 4.1: Zur Bestimmung der Stabilität der Pulsenergie wurden 200 solcher Pulszüge online ausgewertet.

### Auswertung von Pulszügen

Im Hinblick auf einen möglichen ständigen Einsatz im Gesamtsystem wurde eine online-Auswertung realisiert. Die Auswertung sollte dabei auf dem zur Verfügung stehenden digitalen Speicheroszilloskop erfolgen.

Die Speichergröße betrug 50 Kilosamples, so daß jeder Pulszug (sweep) nur 252 Meßpunkte umfassen durfte. In jedem sweep mußte die zu messende Größe – die Pulsenergie – unverfälscht enthalten sein, so daß eine weitere Reduktion der Datenmenge notwendig wurde. Umgesetzt wurde diese Datenreduktion durch einen asynchron – bezüglich der 4 kHz Repetitionsrate des Lasers – zwischengeschalteten Chopper. Dieser drehte sich mit 50 Hz, so daß nach 4 s 200 sweeps aufgenommen wurden. Langzeitschwankungen wurden somit unterdrückt.

Die ausgewerteten Daten wurden über eine RS232-Schnittstelle an einen PC, der das Oszilloskop steuerte, weitergegeben.

Als Ergebnis wurde eine Varianz der Pulsenergie innerhalb von 4 sec. von typisch 5 % bestimmt. Fehlerhafter Betrieb<sup>3</sup> des Lasers hatte Schwankungen von 500 % zur Folge.

<sup>3</sup>Die Ursache war ein Wackelkontakt in der Stromversorgung der Pumpdioden des regenerativen Verstärkers.

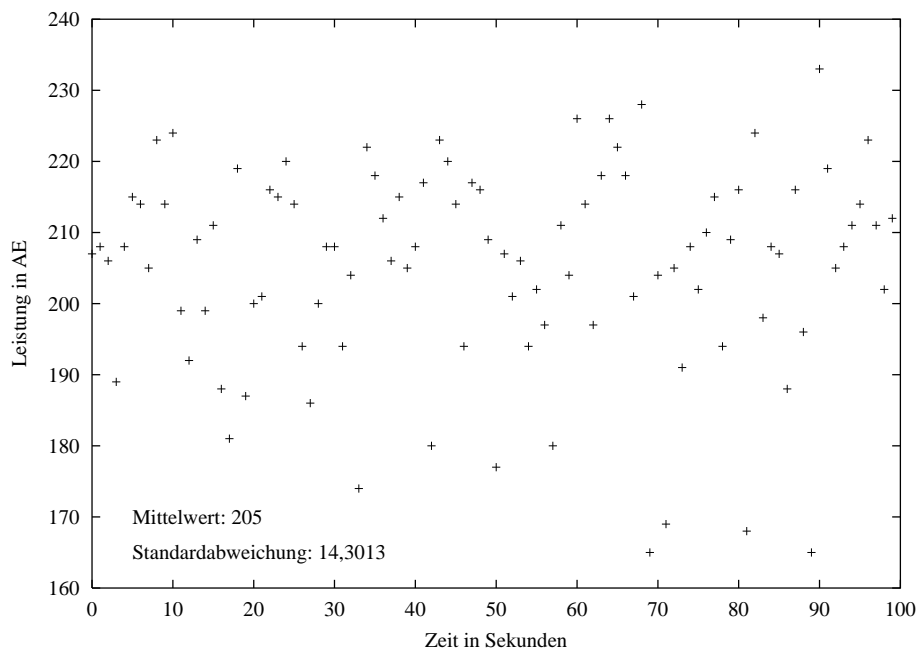


Abbildung 4.2: Leistungsschwankung des Nd:YAG Pikosekunden-Lasers HARP, die mit einer Kamera aufgenommen wurden.

### Mittelung über eine Sekunde

Mit dem BeamProfiler der Firma Photon<sup>4</sup> war es möglich, die Gesamtintensität der Kamera jede Sekunde in einer Datei zu speichern. Dies bot eine weitere Möglichkeit, die Leistungsschwankungen zu ermitteln. Da das verwendete Meßverfahren und die Auswertung von Herstellerseite nicht bekannt gegeben wurde, dienten die erhaltenen Daten lediglich zur weiteren Verifikation. Ein typisches Ergebnis zeigt Abbildung 4.2.

### Langzeitdrift

Das digitale Leistungsmeßgerät OPHIR<sup>5</sup> war mit einer seriellen Schnittstelle ausgerüstet. In Verbindung mit einem PC ließ sich aus diesem Gerät und einem C-Programm ein Meßmittel zur Ermittlung der Langzeitstabilität kombinieren. Der verwendete kalorimetrische Meßkopf legte mit  $\tau = 12,887\text{ s}$  die zeitliche Auflösung fest. Die erhaltenen Daten hatten die Einheit Watt. Die Frage der Linearität stellte sich bei diesem Meßmittel nicht.

<sup>4</sup>BeamProfiler Model 2320, Photon Inc., 1115 Space Parc Drive, Santa Clara, CA 95054.

<sup>5</sup>Ophir Laser Power Meter model DGX, Ophir Optronics, Jerusalem, Israel.

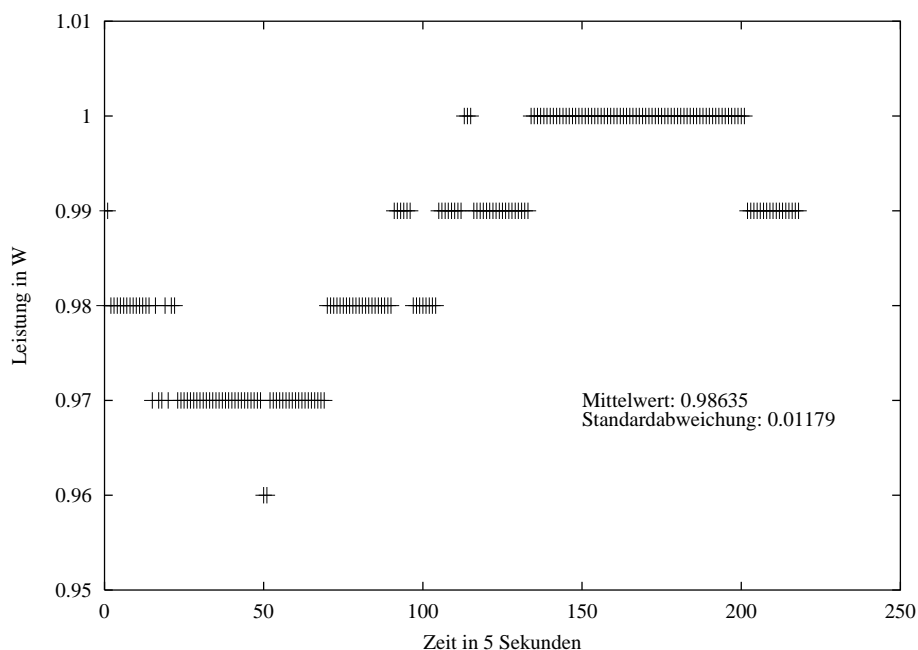


Abbildung 4.3: Langzeitliche Leistungsschwankung des Nd:YAG Pikosekunden-Lasers, die mit einem kalorimetrischen Meßkopf aufgenommen wurde.

Methode:	Schwankung in %	gemittelt über
Statistische Einzelpulsauswertung	11,4 %	80-120 s
Pulszüge mit Chopper	5 %	4 s
Kamera	6,8 %	100 s
kalorimetrisches Powermeter	1,2 %	20 min

Tabelle 4.2: Zusammenstellung der Resultate bei der Bestimmung der zeitlichen Schwankung der Pulsenergie.

Die Langzeitdrift wurde damit auf typisch 1,2 % in 20 Minuten ermittelt (siehe Abbildung 4.3). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich der zeitlichen Schwankungen der Pulsenergie zeigt Tabelle 4.2.

#### 4.1.2 Strahlvermessung

Die räumlichen Gegebenheiten bei der Erstinstitution an der Universität zu Köln machten es notwendig, die Laserstrahlen des Pikosekunden-Lasers und des Koagulationslasers über eine Strecke von 10 Metern zu führen. Dazu war es erforderlich, die Strahlgrößen so einzustellen, daß sowohl die Transmission durch das Linsenrohr als

auch die Ausleuchtung der Fokussierlinse im Linsenrohr maximal waren. Das sich daraus ergebende Optimum der Strahlgröße mußte theoretisch und meßtechnisch ermittelt werden.

Aus konstruktiven Gründen mußte die letzte strahlgrößenbeeinflussende Optik einen Mindestabstand von erst 2,5 m, dann 4 m vom Linsenrohr haben.

### Vergleich der verwendeten Meßmethoden

Da die dritte Stufe des Pikosekunden-Lasers HARP im eigentlichen Sinne keinen Laser darstellte, konnte auch nicht davon ausgegangen werden, daß das Strahlprofil in erster Linie gaussförmig war.

Teil der Klängenmethode war immer der kalorimetrische Meßkopf des im vorigen Abschnitt beschriebenen Leistungsmeßgerätes<sup>5</sup>. Für eine sinnvolle Auswertung mußten je Messung etwa 15 Meßpunkte aufgenommen werden, so daß unter Berücksichtigung der Zeitkonstanten des Meßkopfes die Messung etwa 10 Minuten dauerte. Die sich in dieser Zeit ändernde Laserleistung verschlechterte das Meßergebnis.

Bei dem kommerziell erhältlichen Laserstrahl-Analysegerät BeamProfiler<sup>4</sup> war nicht in Erfahrung zu bringen, wie die angegebenen Meßwerte im Detail berechnet wurden. Der auf einem *silicon detector array* basierende Meßkopf lieferte, unabhängig von der Auswertung, eine farbkodierte Pseudo-3d Darstellung. Diese Abbildungen konnten Aufschluß über möglicherweise unsymmetrische Energieverteilungen (Elliptizität) liefern. Die Auswertung von 120 Einzelmessungen dauerte mit dem BeamProfiler nur zwei Minuten.

Der Pikosekunden-Laser HARP war mit einem internen Abschwächer ausgestattet, so daß sich damit die Leistung auf die die Meßmethode festlegende zulässige Größe einstellen ließ. Bei den beiden untersuchten cw-Lasern – BremLas und Spectron – gab es keine derartige Vorrichtung. Eine Reduktion des Pumpstromes hatte wegen der sich ändernden thermischen Bedingungen im Laserstab immer auch Einfluß auf das Strahlprofil des Lasers.

Ein Vergleich zwischen beiden Meßmethoden lieferte, daß die vom BeamProfiler angegebenen Meßwerte um  $8 \pm 2$  % über denen der Klängenmethode lagen.

Berücksichtigte man noch die Ergebnisse aus dem vorigen Abschnitt, so lieferte eine konservative Interpretation dieser Ergebnisse für die Meßwerte beider Methoden ein Vertrauensintervall von besser 10 %.

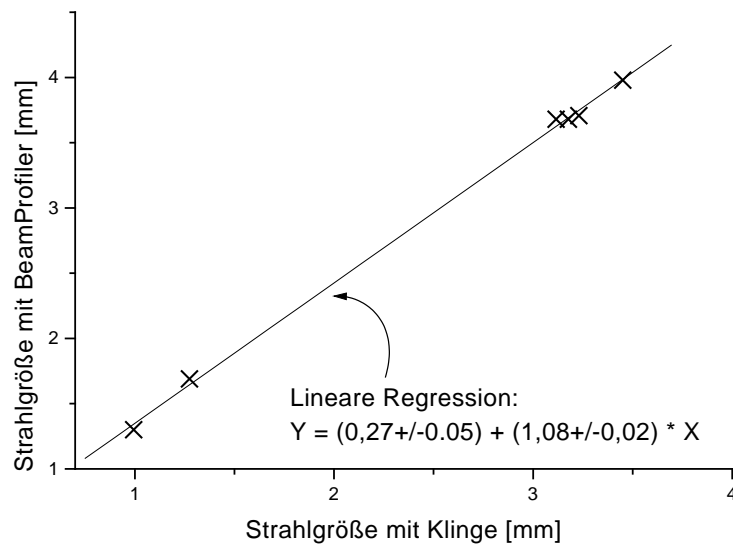


Abbildung 4.4: Aufgetragen sind die Meßwerte der Klingemethode gegen die des BeamProfilers.

### Bestimmung der Strahlgüte des Pikosekunden-Lasers HARP

Für die erste Bestimmung der Strahlgüte wurde der Laserstrahl auf einen Durchmesser von 50 mm aufgeweitet. Dies geschah mit einem 2-f Galilei Teleskop, das aus zwei beidseitig für 1064 nm antireflex-beschichteten Linsen mit den Brennweiten  $f = -50$  mm (plankonkav) und  $f = 100$  mm (plankonvex) aufgebaut wurde. Durch eine Vergrößerung des Linsenabstands wurde ein Fokus in  $z = 250$  cm Entfernung<sup>6</sup> erzeugt.

Eine im Fokus liegende Blende mit 3 mm Durchmesser wurde nur noch von weniger als 50 % der Leistung transmittiert. Für die  $M^2$ -Bestimmung ergibt sich mit diesen Angaben nach der Formel 4.1 ein Wert von  $M^2 > 16$ .

Nachdem der Laserkristall in der dritten Stufe des Systems erneuert wurde, wurde die Messung wiederholt.

Der Laserstrahl wurde bei der zweiten Messung mit dem in Kapitel 3.1 beschriebenen Zoom-Teleskop<sup>7</sup> auf einen Durchmesser von 4 mm aufgeweitet. Um einen Vergleich zur ersten Messung herstellen zu können, wurde wieder bei  $z = 250$  cm ein Fokus erzeugt.

<sup>6</sup>Der Ursprung der Entfernungsangabe lag in der Hauptebene der  $f = 100$  mm Linse;  $z$  wurde in Strahlrichtung definiert.

<sup>7</sup>S6 ASS 2075/126

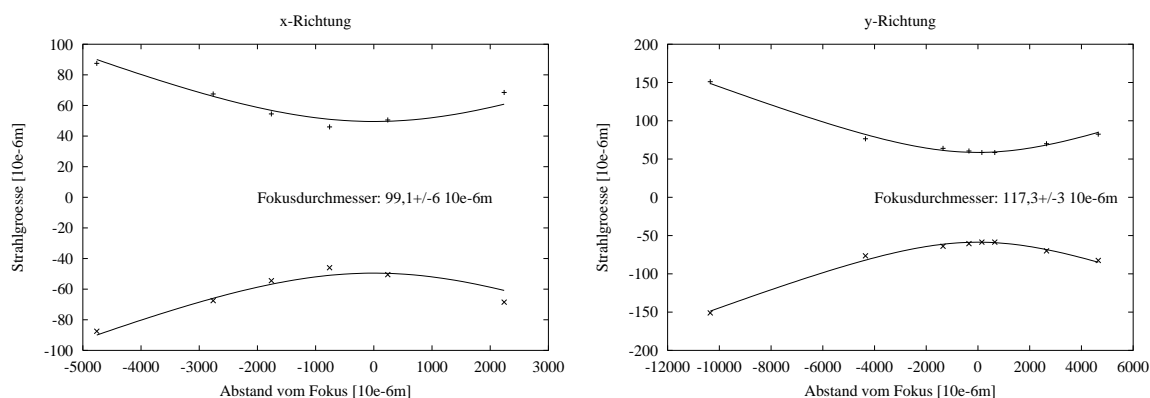


Abbildung 4.5: Fokusmessung nach einer Sammellinse mit einer Brennweite  $f = 50$  mm.

Ein Rohr mit einem Durchmesser von 2,8 mm und einer Länge von 17 cm diente bei dieser Messung als Blende. Die Transmission hierdurch war 99,0 %.

Der mit einem Kamerasystem bestimmte Fokusdurchmesser betrug 1,58 mm. Damit ergab die  $M^2$ -Berechnung mit der Formel

$$M^2 = \frac{W_0^2 \pi}{z \lambda} \sqrt{\left(\frac{W(z)}{W_0}\right)^2 - 1} \quad (4.1)$$

einen Wert von 1,714.

Eine ausführliche Messung wurde im Anschluß daran durchgeführt. Der Laserstrahl wurde wiederum mit dem Zoom-Teleskop aufgeweitet und trat mit einem vertikalen Durchmesser von  $5,37 \pm 0,18$  mm und horizontalen von  $5,12 \pm 0,18$  mm aus. Der Abstand Zoom-Teleskop zu Fokus betrug bei dieser Messung  $200 \pm 10$  cm. Der Fokus hatte einen vertikalen Durchmesser von  $1,515 \pm 0,036$  mm, bzw. horizontalen von  $1,355 \pm 0,056$  mm. Auch hier wurde wieder die Transmission durch oben beschriebenes Rohr mit 2,8 mm Durchmesser und 17 cm Länge gemessen. Sie betrug 97,1 %.

Die Strahlgrößenmessungen wurden bei dieser ausführlichen Messung mit der Klingemethode durchgeführt. Mit den erhaltenen Meßwerten berechnete sich mit Formel 4.1 die Strahlgüte zu:  $M_x^2 = 2,127$  und  $M_y^2 = 2,881$ .

### Fokusmessung

Der Aufbau der soeben beschriebenen ausführlichen Messung wurde dazu verwendet, die Bedingungen, wie sie in der Tumorsonde herrschten, nachzubilden. Dazu wurde eine antireflex-beschichtete Sammellinse mit einer Brennweite von  $f = 50$  mm bei

	x - Richtung	y - Richtung
<hr/>		
$z = 200 \text{ cm}$		
w	2,56 mm	2,685 mm
$w_0$	0,6776 mm	0,7575 mm
$M^2$	2,127	2,881
<hr/>		
$z = 45,7 \text{ cm}$		
w	0,6776 mm	0,7575 mm
$w_0$	0,0496 mm	0,0587 mm
$M^2$	2,149	2,862
<hr/>		

Tabelle 4.3: Zusammenstellung der Ergebnisse zur Strahlqualität der Pikosekunden-Lasers HARP.

$z = 200 \text{ cm}$  in den Strahl gestellt. Diese Linse wurde somit mit einem Strahldurchmesser von 1,515 mm bzw. 1,355 mm beleuchtet.

Die Messung wurde wieder mit der Klängenmethode durchgeführt. Dazu wurde das Klängenpaar an mehreren Stellen transversal durch den Laserstrahl geführt. Aus den erhaltenen Strahldurchmessern wurde der Fokus mit der Formel

$$w(z) = w_0 \sqrt{1 + M^2 \left( \frac{\lambda z}{\pi w_0^2} \right)^2} \quad (4.2)$$

gefittet. Die gemessene Brennweite der Sammellinse betrug 45,7 mm.

Die Wiederholung der Bestimmung der Strahlgüte konnte mit der Fokusmessung ebenfalls erfolgen, indem die Strahlgröße vor und hinter der Linse gleich gesetzt wurden. Die Ergebnisse der  $M^2$ -Bestimmungen sind in Tabelle 4.3 zusammengestellt. Hieraus kann entnommen werden, daß die Klängenmethode reproduzierbare Ergebnisse lieferte.

### Strahlgüte des regenerativen Verstärkers

Die Bestimmung der Strahlgüte der ersten beiden Stufen des Lasersystems HARP – Seedlaser und regenerativer Verstärker – wurde mit dem oben beschriebenen 2-f Galilei Teleskop und der Klängenmethode durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.4 zusammengestellt. Auch bei dieser Messung wurden unterschiedliche  $M^2$ -Werte für die x- und y-Richtung ermittelt. Es überrascht nicht, daß die  $M^2$ -Werte hier kleiner waren, da es sich bei dem Seedlaser und dem regenerativen Verstärker um Laser im herkömmlichen Sinn handelte.

	x - Richtung	y - Richtung
$z = 1,53 \text{ m}$		
$w$	2,85 mm	3,25 mm
$w_0$	0,23 mm	0,29 mm
$M^2$	1,264	1,813

Tabelle 4.4: Die Strahlqualität der ersten beiden Stufen des Pikosekunden-Lasers HARP (Seedlaser und regenerativer Verstärker).

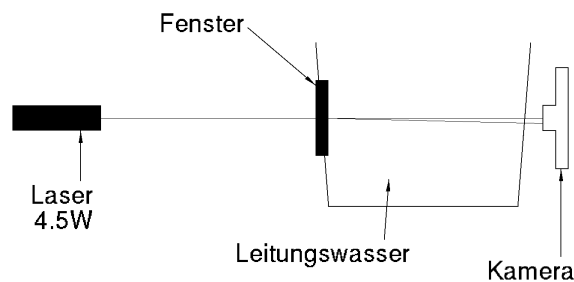


Abbildung 4.6: Versuchsaufbau zur Sichtbarmachung der thermischen Linse.

## 4.2 Experimente zur thermischen Wasserlinse

### Qualitative Untersuchungen

Warum sich trotz ausreichender Laserleistung von 30 W zu Beginn dieser Arbeit keine Koagulationen von Blutgefäßen im Abdomen von Wistar-Ratten durchführen ließen (siehe Abschnitt 4.5), sollten die hier dargestellten Experimente veranschaulichen.

Ein Wasserbecken mit einer Länge von 16,7 cm wurde mit Leitungswasser gefüllt und von einem hinreichend parallelen TEM<sub>00</sub> Nd:YAG cw-Laserstrahl durchleuchtet (siehe Abbildung 4.6). Das durchgehende Laserlicht wurde von der Kamera des BeamProfilers orts aufgelöst und bedingt zeitaufgelöst dargestellt. Das erhaltene Bild ist in Abbildung 4.7 abgebildet. Dabei stellen die hellen Stellen (grün bis weiß) Orte hoher Leistung, die dunklen (blau bis violett) niedriger Leistung dar.

Die gesamte Laserleistung wurde in einen u-förmigen Bereich um die optische Achse herum abgelenkt. Somit wurde anschaulich klar, daß die Leistungsdichte aufgrund der vergrößerten Fläche viel niedriger ausfiel als erwartet.

Daß die Aufweitung u-förmig erfolgte, erklärten Akhmanov et.al. 1972 [SA72] mit der Bewegung des absorbierenden Mediums.



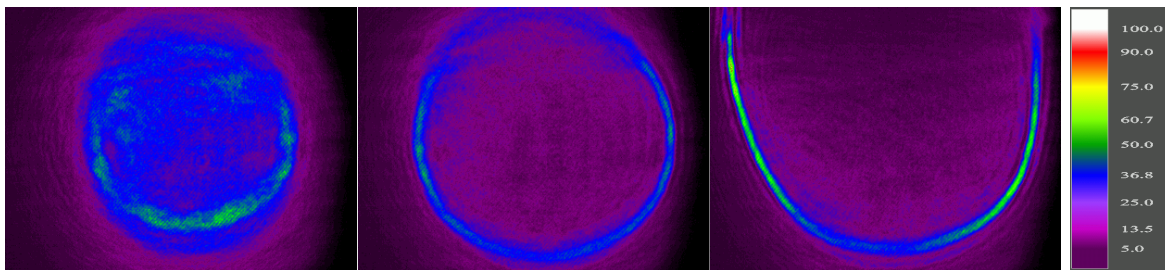


Abbildung 4.7: Aufweitender TEM<sub>00</sub> Nd:YAG cw-Laserstrahl nach dem Durchgang durch ein mit Leitungswasser gefülltes, 16,7 cm langes Becken. Links 0,5 s, Mitte 1,0 s und rechts 2 s nach dem Einschalten des Lasers.

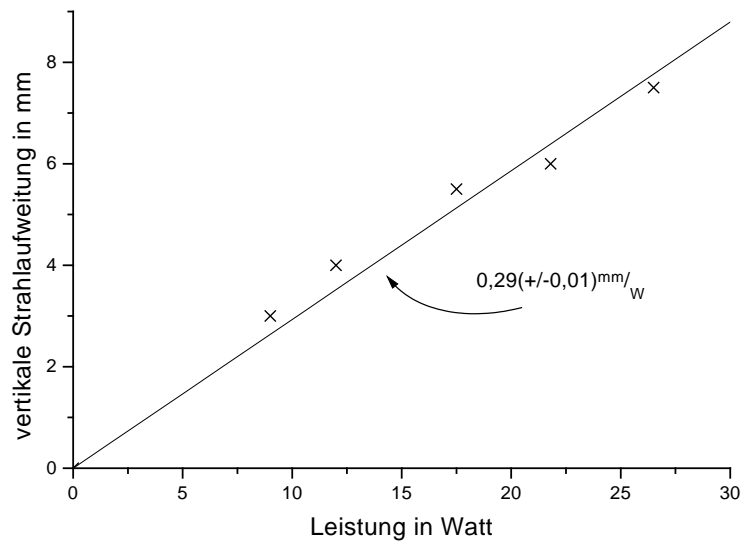


Abbildung 4.8: Abhängigkeit der Strahlaufweitung von der eingestrahnten Laserleistung.

Es wurde daraufhin die Abhängigkeit der Strahlaufweitung von der Laserleistung untersucht. Der ermittelte Zusammenhang sollte lediglich zeigen, daß bis zu der zur Verfügung stehenden Maximalleistung von 30 W keinerlei Sättigungseffekte gefunden wurden.

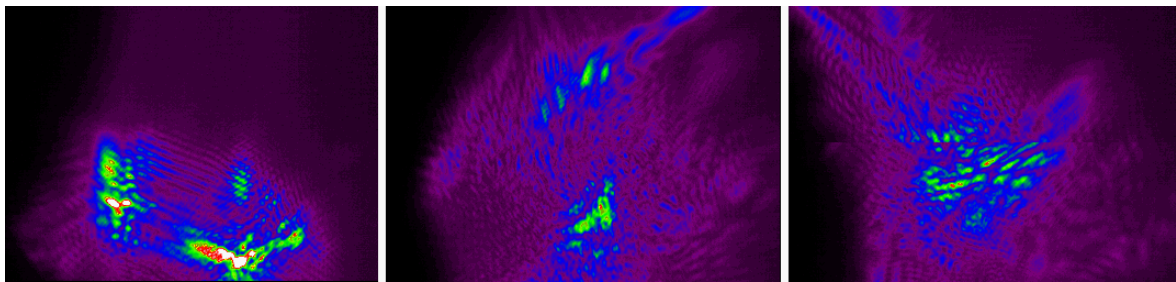


Abbildung 4.9: Drei Aufnahmen von selbigem Laserstrahl, zu unterschiedlichen Zeiten aufgenommen, mit kollinearer Wasserbewegung.

### Lösungsansatz

Aus Voruntersuchungen an der Universität zu Köln war bekannt, daß die Wasserbewegung bei der Strahlaufweitung eine Rolle spielt. Darauf aufbauend wurde mittels Rinnen ein Wasserfluß kollinear zur optischen Achse gelegt. Drei Kamerabilder, zu unterschiedlichen Zeiten aufgenommen, sind im Abbild 4.9 dargestellt. Diese Bilder sollen verdeutlichen, daß es zu starken Schwankungen in der Leistungsdichte kam. Eine zielgenaue Koagulation von feinen Blutgefäßen, ohne größere Areale thermisch zu schädigen, war so noch nicht möglich. Auch wurde die im Strahlengang befindliche Fokussierlinse noch nicht berücksichtigt.

### Umsetzung zur Lösung

Ein den realen Bedingungen in der Sonde besser angepaßter Versuchsaufbau ist in Abbild 4.10 abgebildet. Hierbei kam das auch in der Sonde verwendete Linsenrohr zum Einsatz. Zum Pumpen diente das drucküberwachte Spülsystem.

Der Wasserstrahl floß in dieser Versuchsreihe senkrecht zur Laserstrahlrichtung ein und wurde an der Linsenoberfläche in die kollineare Richtung umgelenkt. Sowohl der Wasserstrahl als auch der Laser wurden bei der ersten Version über 23,5 mm in einer 2 mm durchmessenden Bohrung geführt. Die durchschnittliche Fließgeschwindigkeit<sup>8</sup> betrug 0,24 m/s.

Bei der zweiten Version betrug der Durchmesser der vom Laser- und Wasserstrahl gemeinsam passierten Bohrung 2,6 mm, bei einer Länge von 15,3 mm. Am Austrittsende der Bohrung war ein metallbeschichteter Sondenspiegel angebracht, so daß der Laserstrahl um 90° abgelenkt wurde. Der Wasserstrahl folgte nach dem Spiegel nicht mehr dem Laserstrahl sondern wurde nur um etwa 45° abgelenkt. Da die Brennweite der

<sup>8</sup>gemittelt über den Bohrungsquerschnitt von 2 mm bei 45 ml/min.

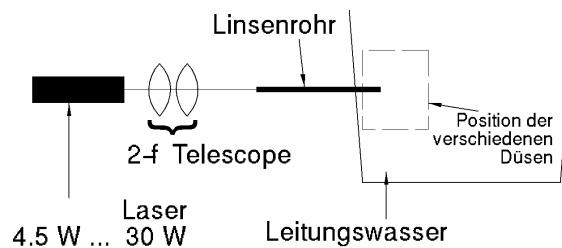


Abbildung 4.10: Erweiterter Versuchsaufbau zur Simulation der Fließbedingungen vor einem auch in der Tumorsende verwendeten Linsenrohr.

verwendeten Linse im Linsenrohr 35 mm betrug, lag der Fokus etwa 10 mm außerhalb des Wasserstrahls.

Bei einer Spüleistung von 45 ml/min war die Strahlaufweitung erst nach der Düse beobachtbar. Der Fokusbereich weitete sich auf etwa 3 mm auf. Wurde die Spüleistung auf 110 ml/min gesteigert, so verschwand die Aufweitung, und es bildete sich ein Fokus mit 1 mm Durchmesser.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden verschiedene Düsen zum Einbau in die Sonde konstruiert.

### Erweiterte Tumorsende

Die mit einem ersten Edelstahl-Modell (Version 0) erweiterte Tumorsende lieferte vergleichbare Strahlgrößen wie das zuletzt beschriebene Modell. Der Laserstrahl hatte an der Fokusposition ab einer Spüleistung von 50 ml/min einen Durchmesser von 1-2 mm. Der tatsächliche Wert hing dabei von der Strecke ab, die der Strahl außerhalb der Sonde und damit auch außerhalb des Wasserstrahls zurückzulegen hatte.

Mit dieser Edelstahldüse wurden die in Kapitel 4.5 beschriebenen in vivo Experimente durchgeführt.

Drei weitere Düsen – Versionen 1 bis 3 – mit unterschiedlichen Einspülkanälen wurden aus Messing hergestellt (technische Details siehe Kapitel 3.3.1).

Mit diesen Messingdüsen wurden keine weiteren Verbesserungen hinsichtlich der thermischen Linse festgestellt. Einzig Version 3 (*Musketendüse*) zeigte durch die Anströmung im Ausspülkanal Vorteile beim Abtransport von Luftblasen. Dies war ausschlaggebend dafür, daß diese Düse bei allen Ablationsexperimenten zum Einsatz kam.

Weitere Änderungen an der Tumorsonde im Bereich der Sondenspitze zur Reduktion der thermischen Linse konnten nicht vorgenommen werden, da sonst entweder die Minimalinvasivität gefährdet oder die Funktion<sup>9</sup> eingeschränkt worden wäre.

### 4.3 Sondenspiegel

In einer vorhergehenden Arbeit [Göt96] wurde bereits die Zerstörschwelle der SONDENSPIEGEL der Sonde, Modell 1, bestimmt. Diese Spiegel konnten in Sonde, Modell 2, nicht mehr verwendet werden. Die im Modell 2 zum Einsatz gekommenen Spiegel waren allem Anschein nach metallbeschichtet und hatten eine zu niedrige Zerstörschwelle. Die Firma Layertec<sup>10</sup> beschichtete für uns Spiegelsubstrate mit 70 dielektrischen Einzelschichten. Diese Beschichtung hatte nach Herstellerangaben eine Reflektivität von >99,8 % unter 45° bei 1064 nm. Das sich drehende Spiegelrohr erforderte die Unabhängigkeit der Reflektivität von der Polarisationsrichtung der Laserstrahlen (ps und cw).

Die SONDENSPIEGEL wurden entsprechend dem Verwendungszweck in isotonischer Kochsalzlösung getestet. Zum Test der Beständigkeit der Beschichtung gegen Salzlösung wurde ein Spiegel über 481,25 h im Spülmedium belassen. Ein anschließender Reinigungstest mit Leitungswasser, Aceton und Isopropanol ergab keinen Unterschied zu neuen Spiegeln.

#### 4.3.1 Bestimmung der Zerstörschwelle

##### Aufbau

Um den Einfluß der thermischen Linse auf die Strahlgröße weiter zu reduzieren, wurde der Chopper auf ein Verhältnis von 25,1 % eingestellt. Die mittlere Laserleistung des Pikosekunden-Lasers HARP betrug damit  $1,65 \pm 0,05$  W bei 1,65 mJ Pulsenergie.

Zur gleichzeitigen Begutachtung der Spiegeloberfläche wurde ein roter HeNe-Laserstrahl kollinear zum infraroten Pikosekunden-Laserstrahl gelegt.

Der Laserstrahl wurde mit einem 2-f Galilei-Teleskop so aufgeweitet, daß die Strahlteile im Linsenrohr lag. Die Transmission von Gelenkspiegelarm und Sonde betrug 43 % ohne, bzw. 30 % mit Spülmedium im optischen Weg. Der daraus ermittelte Absorptionskoeffizient für isotonische Kochsalzlösung betrug  $\alpha = 14,5$  pro Meter.

---

<sup>9</sup>Die Möglichkeit, die beiden inneren Rohre (Linsen- und Spiegelrohr) aus der Operationshöhle vollständig zu entfernen und dabei das Absaugrohr unverändert zu lassen.

<sup>10</sup>Layertec GmbH, Blankenhaimer Straße 169, D99441 Mellingen

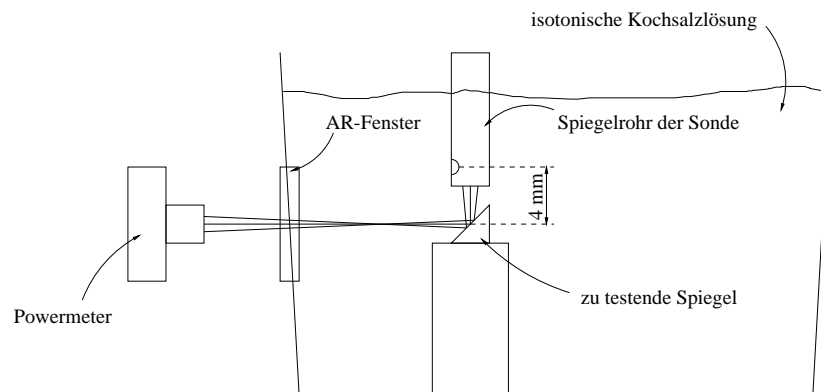


Abbildung 4.11: Skizze des Versuchsaufbaus zur Bestimmung der Zerstörschwelle von Sondenspiegeln.

Im Linsenrohr der Sonde, Modell 2, war eine Linse mit einer Brennweite von 38 mm (gemessen in isotonischer Kochsalzlösung) eingeklebt.

Der zu testende Sondenspiegel wurde 4 mm unterhalb der eigentlichen Position auf einer Auflage so befestigt, daß die noch verbleibende Laserleistung nach mehreren cm Weg durch ein AR-Fenster hindurch gemessen werden konnte.

Zur besseren Beobachtung des Plasmafunken wurde das Labor, in dem das Experiment stattfand, abgedunkelt. Direkt hinter der Sonde und dem Spiegel wurde ein Maßgitter mit mm-Einteilung aufgestellt, mit der die Streckenangaben verzerrungsfrei bestimmt werden konnten.

Das Linsenrohr wurde mit der Sondensteuerung vom zu testenden Spiegel schrittweise wegbewegt, wodurch der Plasmafunke mit selbiger Schrittweite darauf zu wanderte.

## Resultate

Die Mitte des 3,5 mm langen Plasmafunken konnte ohne erkennbare Beschädigung bis zu einem Abstand von 5 mm an die Spiegeloberfläche herangefahren werden. In dieser Position wurde der Plasmafunke über 15 min belassen, ohne daß sich die Reflektivität änderte. Das Reflexbild des roten HeNe-Laserstrahl war unverändert gleichmäßig.

Bei einem Abstand von 4,5 mm wurde vereinzelt auf der Spiegeloberfläche Licht im sichtbaren Bereich erzeugt. Der Plasmafunke zündete vereinzelt auf der Oberfläche, ohne daß die Reflektivität erkennbar abnahm. Das Bild des HeNe-Lasers zeigte danach eine zentrale Schädigungszone.

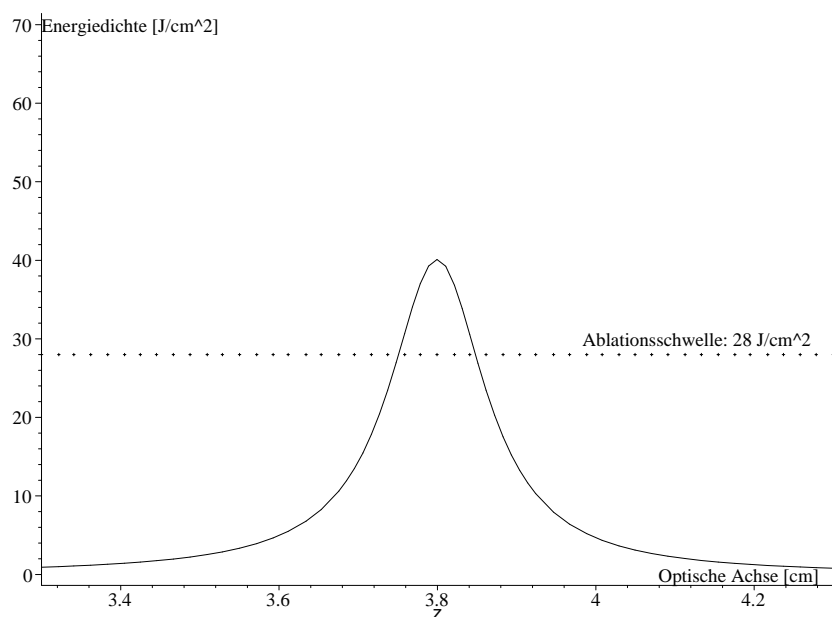


Abbildung 4.12: Eichkurve zur Bestimmung der Energiedichte auf der Spiegelfläche.

Bei 4,0 mm Abstand brannte ein zusätzlicher Plasmafunke fortwährend auf der Oberfläche. Die Reflektivität sank nach 15 min auf 94 % ab. Im HeNe-Bild war eine vergrößerte Zone mit veränderter Struktur erkennbar.

Nach weiteren je 15 min bei 3,5 mm und 3,0 mm Abstand wurden noch 83% des Laserstrahl reflektiert. Der Spiegel wurde während der Abstandsänderung weder ausgetauscht noch bewegt.

### Interpretation der Resultate

Aus der Bestimmung der Transmission von Gelenkspiegelarm und Sonde in Luft ließ sich die Leistung  $E_0$  ermitteln, die direkt hinter der Fokussierlinse des Linsenrohres ins Spülmedium eintrat. Durch den ebenfalls ermittelten Absorptionskoeffizienten  $\alpha$  und die gemessene Brennweite  $z_0$  sowie die im vorigen Abschnitt bestimmte Fokusgröße  $w_0$  war die Funktion der Energiedichte  $I$  in Abhängigkeit des Abstandes  $z$  von der Linsenoberfläche mit der Formel

$$I_z = \frac{2 E_0 e^{(-\alpha z)}}{w_0^2 \left(1 + \left(\frac{M^2 \lambda (z - z_0)}{\pi w_0^2}\right)^2\right) \pi} \quad (4.3)$$

ermittelbar. Die Strahlgüte  $M^2$  wurde als das geometrische Mittel der in Tabelle 4.3 angegebenen Werte angenommen.

Abstand des Plasmafun- kens	Energiedichte bei $M^2 = 2,5$	Reflektivität nach 15 min	Beobachtung
5,5 cm	0,615 mJ/cm <sup>2</sup>	100 %	
5,0 cm	0,736 mJ/cm <sup>2</sup>	100 %	
4,5 cm	0,900 mJ/cm <sup>2</sup>	100 %	zentrale Schädigungszone
4,0 cm	1,123 mJ/cm <sup>2</sup>	94 %	zweiter Plasmafunken auch auf der Spiegeloberfläche

Tabelle 4.5: Zusammenstellung der Ergebnisse bei der Bestimmung der Zerstörschwelle der Sondenspiegel, die von der Firma Layertec beschichtet wurden.

Wie aus Tabelle 4.5 zu entnehmen ist, wurde die Spiegeloberfläche bereits bei einer Energiedichte unter 1 mJ/cm<sup>2</sup> zerstört.

## 4.4 In Vitro Experimente

### 4.4.1 Präparation der Gewebe

Die Ablationsexperimente wurden an etwa 1 cm<sup>3</sup> großen Gehirnproben von frisch geschlachteten Schweinen durchgeführt.

Bei den Ablationsexperimenten in Leuven (Belgien) wurden die Stücke, welche Ablationskavitäten enthielten, mit Formalin (4 % Formaldehyd) fixiert, entwässert und in Paraffin eingebettet. Daraus wurden mit einem Mikrotom 8  $\mu$ m dicke Scheiben hergestellt, um für die Histologie angefärbt zu werden (Haematoxylin-Eosin and Klüver-Barrera).<sup>11</sup>

Die bei der Firma MRC Systems GmbH in Heidelberg bearbeiteten Gewebestücke, welche für SEM (scanning electron microscope) Untersuchungen bestimmt waren, wurden danach mittels Alkoholreihe entwässert.

Die in vitro Koagulationsexperimente wurden mit Rinderleber durchgeführt, die in etwa 5 cm<sup>3</sup> große Stücke geschnitten wurde. Um zu verhindern, daß das Gewebe austrocknete oder grau wurde, wurden die Proben in isotonische Kochsalzlösung gelegt. Das Gewebe wurde direkt vor den Experimenten mit einem temperaturgeregelten Wärmebad auf 38°C angewärmt.

<sup>11</sup>Die Histologie wurde von Frau Dr. Hilde Demeulenmeester, K.U. Leuven, Leuven, Belgien durchgeführt.

#### 4.4.2 Experimente in Leuven (Belgien)

Der erste Test des Gesamtsystems wurde im Frühjahr 1998 an der Katholischen Universität Leuven durchgeführt. Dazu wurde der Heidelberger Nd:YLF Pikosekunden-Laser zusammen mit der Elektronik und den Kühlern in einem Lieferwagen nach Belgien transportiert. Die Transportabilität des Systems wurde somit ebenfalls gezeigt.

##### Aufbau

Aufgebaut wurde das System in einem Operationsraum im Tierhaus der K.U. Leuven, nachdem die dafür erforderlichen elektrischen Anschlüsse gelegt wurden und ausreichend Kühlwasser zur Verfügung stand. Alle Optiken mußten auf einem transportablen  $120 \times 180 \text{ cm}^2$  Breadboard Platz finden, auf dem sich auch der Nd:YLF Laser befand. Nach einer einwöchigen Justierphase erreichte der Laser eine Pulsenergie von 1,5 mJ. Da der Heidelberger Pikosekunden-Laser eine Repetitionsrate von 1 kHz hatte, konnten für die Experimente 1,5 W zur Verfügung gestellt werden.

Um gleichzeitig ablatieren und koagulieren zu können, war es notwendig, den Pikosekunden-Laserstrahl und den cw-Laserstrahl übereinander zu legen. Dazu wurden die Polarisierungen zueinander orthogonal eingestellt, so daß der cw-Strahl einen Dünnschicht-Polarisator transmittieren und der Pikosekunden-Strahl daran reflektiert werden konnte.

Aufgrund der kurzen Distanz zwischen Lasersystem und Tumorsonde sowie der ausreichend guten Strahlqualität des Nd:YLF Lasers genügte es, den Laserstrahl mittels eines 3,4:1 Kepler-Teleskops zu verkleinern und nahezu parallel einzustellen. Die Divergenz des originalen cw-Laserstrahls wurde mit einem 1:2 Kepler-Teleskop verringert.

Die beiden angepaßten Laserstrahlen wurden durch den Gelenkspiegelarm in die Tumorsonde, Modell 2, justiert. Der gesamte Transmissionsfaktor von Polarisator, Gelenkspiegelarm, Tumorsonde, 2 cm isotonische Kochsalzlösung und Sondenspiegel betrug für den Pikosekunden-Laserstrahl 0,3. Somit betrug die Fokusleistung weniger als 0,45 W, bzw. die Pulsenergie lag im Fokus unter 0,45 mJ. Bei einem geschätzten Fokusradius von  $50 \mu\text{m}$  lag die Energiedichte nur etwa an der Schwelle, die zum Ablatieren von Hirngewebe notwendig war.

Nach Entfernen des Polarisators aus dem Strahlengang stieg die Gesamttransmission von 0,3 auf 0,43. Dadurch lag die Energiedichte im Fokus über der Ablationsschwelle von Schweinehirn.

Die Ansteuerung der Sonde erfolgte mit den PC-gesteuerten Schrittmotoren, wie sie in Kapitel 3.3.2 beschrieben wurden.



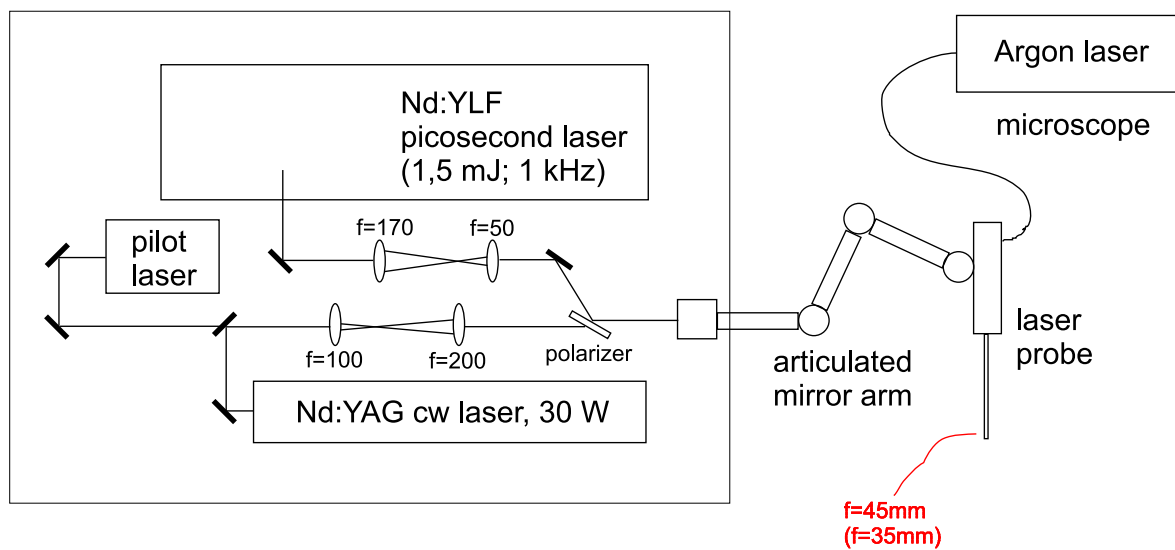


Abbildung 4.13: Skizze des Aufbaus des Lasersystems mit Heidelberger Nd:YLF Pikosekunden-Laser und Nd:YAG cw-Laser der Firma Bremlas, wie er beim ersten Aufenthalt im Tierhaus der Katholischen Universität Leuven (Belgien) zur Anwendung kam.

### Abtragungsgeometrie

Beim Abtragungsvorgang wurde der Laserstrahl auf die ebene Gewebeoberfläche fokussiert. Durch Drehen des Spiegelrohres bei gleichzeitigem Nachstellen des Fokusabstandes<sup>12</sup> wurde der Plasmafunke parallel zur Gewebeoberfläche und senkrecht zu den Sondenrohren geführt. Die Winkelgeschwindigkeit sowie der Fokusabstand bestimmten die Geschwindigkeit, mit der sich der Plasmafunke über die Gewebeoberfläche bewegte. Teilt man diese Geschwindigkeit durch die Repetitionsrate (beim Nd:YLF-Laser 1 kHz), erhält man den Puls-zu-Puls Abstand, der in Tabelle 4.6 angegeben ist.

In früheren Untersuchungen wurde der Durchmesser der Kavität, welche ein einzelner Plasmafunke in Hirngewebe erzeugt, auf  $50 \mu\text{m}$  geschätzt. Da der Puls-zu-Puls Abstand bei den Experimenten in Leuven zwischen  $3,4 \mu\text{m}$  und  $15 \mu\text{m}$  betrug, ablatierten mehrere aufeinanderfolgende Pulse nahezu an der gleichen Stelle. Diese Überlappung galt es zu optimieren.

Bislang wurde nur das waagerechte Schneiden einer Linie beschrieben. Um eine rechteckige Vertiefung zu erhalten, mußten das Spiegelrohr und das Linsenrohr an den Rändern des Rechtecks um einen bestimmten Betrag nach unten bzw. nach oben gefah-

<sup>12</sup>Der Fokusabstand bezeichnet die Strecke zwischen Drehachse der Sondenrohre und Mitte des Plasmafunkes

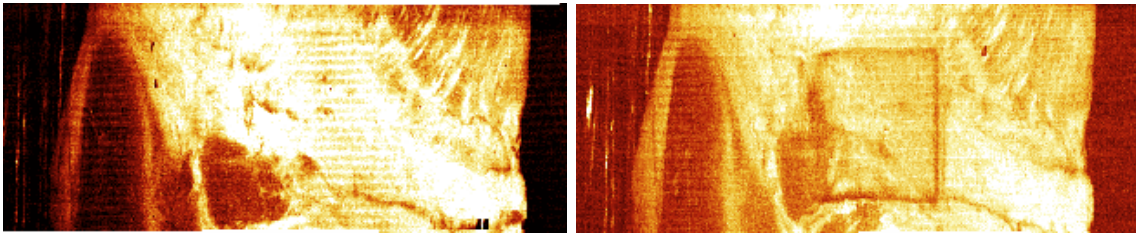


Abbildung 4.14: Aufnahmen, die mit dem konfokalen Laserscanning-Mikroskop angefertigt wurden. Links vor und rechts nach der Ablation eines  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  großen Patterns.

ren werden. Dieser Betrag, der Meanderabstand, war ein weiterer wichtiger Parameter, der optimiert wurde. Der Abstand zwischen den ebenen Ablationsmustern ist schließlich der dritte Parameter, den es zu optimieren galt.

Durch diese meanderförmige Ablationsstrategie wurden kleine quaderförmige Vertiefungen in das Kadaver-Schweinehirn geschnitten.

## Resultate

Das konfokale Laserscanning-Mikroskop nahm Bilder von der Operationshöhle vor und nach der Ablation auf. So zeigt beispielsweise Abbildung 4.14 rechts ein  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  großes Pattern. Da die Abszisseneinheit Grad ist, erscheint das Pattern nicht quadratisch.

Die histologische Auswertung der Gewebeproben zeigte, daß der Boden der Kavitäten nicht eben war. Da die Rotation an den Kanten der Kavität abgebremst und anschließend in entgegengesetzter Richtung wieder angefahren werden mußte, war die mittlere Verfahrensgeschwindigkeit an diesen Kanten geringer als in der Mitte der Vertiefung. Diese Tatsache schlug sich auch in den Meßwerten nieder, die in Tabelle 4.6 angegeben wurden.

Die Auswertung der Gewebeproben zeigte auch, daß die Tiefe der Kavität auch bei einem Puls-zu-Puls Abstand von  $15 \mu\text{m}$  nicht nennenswert von den Erwartungen abwich.

Proben- Nr.	Dimension H × B × T [mm <sup>3</sup> ]	Fokusabstand [mm]	Puls- zu-Puls Abstand [μm]	Gemessene Aus- dehnung [mm]
1	3 × 3 × k.A.	k.A.	k.A.	H: 3,5; T: 0,58
2	1 × 3 × k.A.	k.A.	k.A.	
3	2 × 3 × 0,2	k.A.	k.A.	
4	2 × 3 × 0,2	11	3,4	
5a	2 × 3 × 0,6	11,2	3,5	H: 2,95; T: 0,5-0,9
5b	2 × 3 × 0,6	11,9	3,7	B: 3,4; T: 1,1-1,5
6	2 × 3 × 0,3	12	3,8	H: 2,2 ; T: 0,8-1,08
7	2 × 3 × 0,65	12	7,5	H: 1,83; T:1,1-1,8
8	2 × 3 × 0,8	12	15	H: 2,06; T: 1,3-1,8
9	4 × 6 × 1	12	15	
10	4 × 6 × 1	12	15	H: 4,2; T:0,77-1,18
11	3 × 2,5 × 1	8	10	
12	3 × 3 × 1	6,5	8	
13	3 × 3 × 1	8	10	

Tabelle 4.6: Gewählte Parameter und erhaltene Kavitäten der Ablationsexperimente mit dem Heidelberger Nd:YLF Pikosekunden-Laser in Leuven (Belgien).

### 4.4.3 Ablationsexperimente in Heidelberg

Alle Ablationsexperimente wurden mit dem Nd:YAG Pikosekunden-Lasersystem HARP von Time Bandwidth Products, Zürich, bei der Firma MRC Systems GmbH in Heidelberg durchgeführt.

#### Aufbau

Aufgrund der schlechteren Strahlqualität des Lasers gegenüber dem Nd:YLF-Laser sowie der räumlichen Bedingungen am Bestimmungsort in Köln unterschied sich der experimentelle Aufbau bei MRC hinsichtlich der verwendeten Optik vom Aufbau in Leuven.

Die höhere Ausgangsleistung führte zu ähnlichen Effekten wie bei der Koagulation. Das Spülmedium bildete eine Zerstreulinse, so daß sich der Laserstrahl nicht mehr fokussieren ließ, wodurch wiederum kein Plasma gezündet werden konnte.

Parameter:	
Leistung	2.6 W
Repetitionsrate	2 kHz
Pulsenergie	1,3 mJ
Winkelgeschwindigkeit	180°/Sekunde
Tiefenschrittweite ( $\Delta r$ )	200 $\mu\text{m}$

Tabelle 4.7: Eingestellte Parameter bei den Ablationsexperimenten bei der Firma MRC Systems GmbH Heidelberg mit dem Picosekundenlaser HARP.

Der Lösungsansatz aus Kapitel 4.2 war auch hier insoweit erfolgreich, als daß sich bei Verwendung der Messing-Düse, Version 2, wieder eine Fokussierung ergab. Allerdings verlängerte sich der Plasmafunke auf 2 mm. Was bedeutete, daß sich die Tiefenschärfe der Ablation verschlechterte. Die Energiedichte lag nun über einen längeren Bereich über der Zerstörschwelle des SONDENSPIEGELS. Dies hatte zur Folge, daß das zu ablatierende Gewebe einen Mindestabstand von 6 mm vom SONDENSPIEGEL haben mußte. Und das, obwohl der SONDENSPIEGEL bereits durch ein neues Modell mit höherer Zerstörschwelle ausgetauscht worden war (siehe Kapitel 4.3).

### Strategien

Die mit dem Nd:YAG-Laser verwendete Ablationsstrategie unterschied sich von der in Leuven eingesetzten hauptsächlich dadurch, daß keine quaderförmigen Vertiefungen abgescannt wurden. Die Winkelgeschwindigkeit wurde – wenn man vom Anfang absieht – über das gesamte Experiment konstant gehalten. Die Plasmafunken beschrieben eine spiralförmige Bahn über volle 360°, d.h. nach einer vollen Umdrehung war der Fokus eine Stufe tiefer bzw. höher, so daß nach mehreren Umdrehungen ein Zylindermantel abgefahren wurde. Die synchrone Höhenänderung je Umdrehung – der Linienabstand – war bei dieser Ablationsstrategie einer der Parameter, die untersucht wurden. Aus diesem Parameter ließ sich der Fokusdurchmesser abschätzen.

Der Tiefenabstand der Zylindermäntel zueinander ( $\Delta r$ ) sowie die Winkelgeschwindigkeit bildeten die weiteren Parameter.

### Resultate

In Abbildung 4.15 ist der Linienabstand links 100  $\mu\text{m}$  und rechts 50  $\mu\text{m}$ . Die selbe Überlappung (Puls-zu-Puls Abstand: 31  $\mu\text{m}$ ) sowie die gleiche Ablationsgeometrie wurden verwendet. Die rechte Spur benötigte die doppelte Zeit wie die linke, wobei im linken

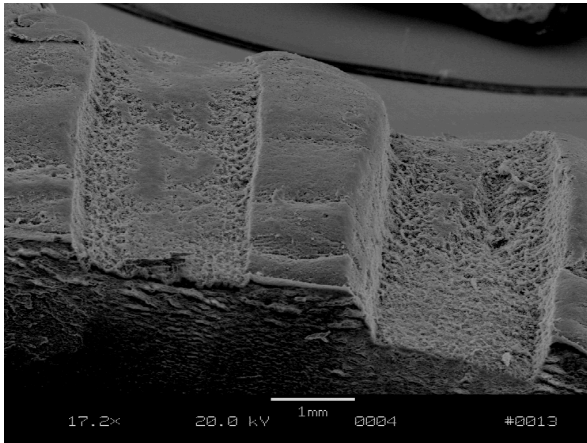


Abbildung 4.15: Elektronenmikroskopische Aufnahme (SEM) von ablatiertem Schweinehirn. Links wurde mit doppeltem Linienabstand ablatiert wie rechts.

Fall nach etwa zweimal  $\Delta r$  der Fokus so weit im Gewebe lag, daß die darauffolgenden Schichten nicht mehr zur Abtragung beitragen.

Vergleicht man die Parameter der Ablationsexperimente, die in Leuven mit dem Nd:YLF Pikosekunden-Laser gemacht wurden, mit denen, die in Heidelberg mit dem Lasersystem HARP gemacht wurden, so fällt als erstes die vierfache Tiefenschrittweite  $\Delta r$  auf ( $50 \mu\text{m}$  @ YLF and  $200 \mu\text{m}$  @ HARP). Die Überlappung wurde bei den Experimenten mit dem Lasersystem HARP mindestens um einen Faktor zwei (bis zu einem Faktor zehn) geringer eingestellt.

Bei einer anderen Probe wurde der Linienabstand auf  $100 \mu\text{m}$  vergrößert und anders als bei der in Abbild 4.16 gezeigten Probe, nur zwei mal  $\Delta r$  - zwei Zylindermäntel - gefahren. Aus der Struktur die sich im Boden der Probe abzeichnete (siehe Abb. 4.16), kann geschlossen werden, daß der Fokus kleiner als  $100 \mu\text{m}$  war.

Der Pikosekunden-Laser HARP ablatierte somit zwar deutlich tiefer, jedoch nicht unbedingt breiter als der Heidelberger Nd:YLF.

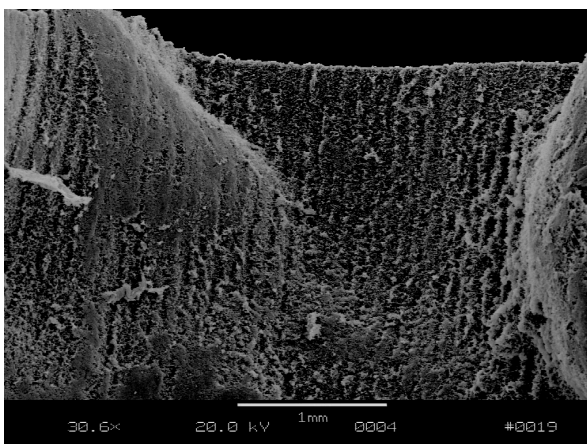


Abbildung 4.16: SEM einer Ablationskavität, bei der der Linienabstand größer als der Abtragungsdurchmesser der Laserpulse war.

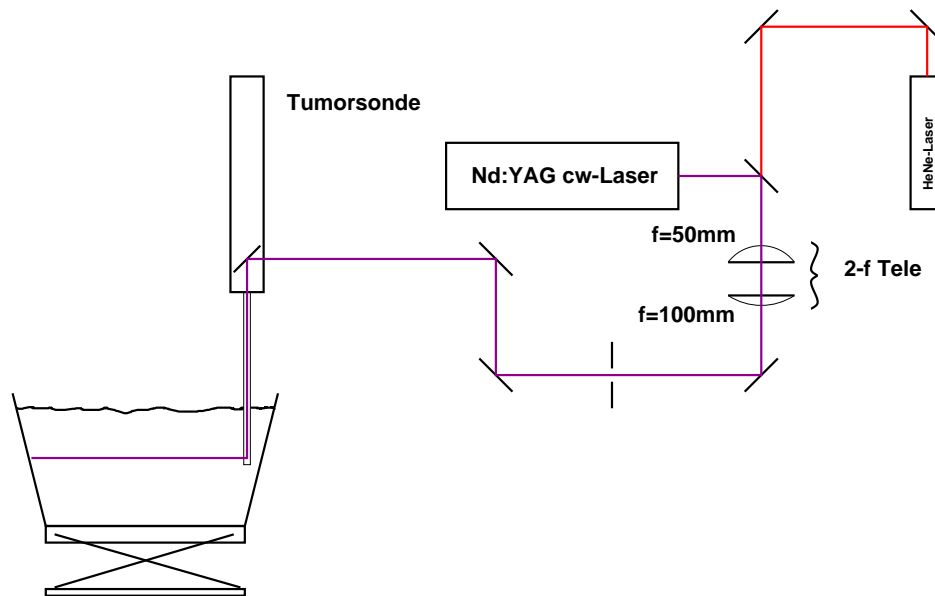


Abbildung 4.17: Experimenteller Aufbau bei den Koagulationsexperimenten mit Rinderleber.

### Die letzten Experimente

Abschließend wurden mit der neuen, bei MRC entwickelten, MR-tauglichen Tumorsonde, Modell 3, erste Ablationsexperimente durchgeführt. Wegen technischer Schwierigkeiten mußte noch auf die Strahlstabilisierung verzichtet werden, die einen weniger fluktuierenden Plasmafunken hätte erwarten lassen. Ungeachtet dessen, konnte mit den neuen Sondenspiegeln und der vollen Repetitionsrate von 4 kHz bei einer mittleren Eingangsleistung von 5 W Schweinehirn ablatiert werden.

#### 4.4.4 Koagulationsexperimente in Heidelberg

Ein erstes Experiment, das klären sollte, ob es möglich ist, mit einem 30 W Laserstrahl der Wellenlänge 1064 nm durch Wasser hindurch zu koagulieren, wurde am damaligen Institut für Angewandte Physik (heute Kirchhoff Institut für Physik) in Heidelberg durchgeführt.

#### Aufbau

Als Laser stand der lampengepumpte Nd:YAG cw-Laser RL 30 der Firma Bremlas<sup>13</sup> zur Verfügung, dessen Ausgangsleistung mit 30,0 W spezifiziert war (weitere technische

<sup>13</sup>BremLas Lasertechnik Bremen GmbH, Fahrenheitstr. 1, D-28359 Bremen, Deutschland

Versuchs- Nr.	Verfahrensgeschwindigkeit [ $\mu\text{m/s}$ ]	Mustergröße: Höhe $\times$ Breite [ $\text{mm} \times ^\circ$ ]	Fokusabstand [mm]
1	390	$4 \times 10^\circ$	25
2	150	$4 \times 10^\circ$	10
3	310	$4 \times 10^\circ$	20
4	310	$4 \times 10^\circ$	20
5	390	$4 \times 10^\circ$	25

Tabelle 4.8: Parameter bei der Koagulation von Lebergewebe am Kirchhoff Institut in Heidelberg.

Daten in Kapitel 3.1.1). Eine Skizze des experimentellen Aufbaus zeigt Abbildung 4.17. Die Divergenz des Laserstrahl wurde mit einem keplerschen 1:2 Teleskop so eingestellt, daß sich die Strahltaile im Linsenrohr der Tumorsonde befand. Ein roter HeNe Laserstrahl wurde kollinear zum infraroten Nd:YAG Strahl justiert, um das Zielen mit der Sonde, Modell 2, auf die Gewebeoberfläche zu erleichtern.

Ein Glasfenster mit Antireflexbeschichtung<sup>14</sup> wurde in die Seitenwand eines 2 l fassenden Bassins geklebt, damit ein möglichst verlustfreier Übergang Wasser-Luft entstand. Die Position dieses Fensters definierte den Übergang zwischen absorbierendem Wasser und Luft. Durch das Verschieben des Beckens konnte die gesamte Wasserstrecke, die der Laserstrahl zurückzulegen hatte, variiert werden.

Die Sondenbewegung wurde wieder durch die PC-gesteuerten Schrittmotoren, wie sie in Kapitel 3.3.2 beschrieben wurden, ermöglicht.

Wurde bei der Sonde der Fokusabstand auf 25 mm gestellt und maß man die Leistung direkt nach dem Sondenspiegel, d. h. 25 mm vor dem Fokus, wurden bei guter Justierung etwa 12 W transmittiert. Diese Einstellung der Sonde sowie die Position des Beckens diente an anderer Stelle (in vivo Koagulation in Leuven) zur Leistungskontrolle.

Wurde der Abstand zwischen Sondenspiegel und Glasfenster um 50 mm vergrößert, so daß der Laserstrahl selbige Strecke mehr zurückzulegen hatte (das Fenster befand sich somit 25 mm nach dem Fokus), wurden 5 W gemessen. Die Fokusleistung bewegte sich demnach im Bereich von 10 W. Der Transmissionsgrad der gesamten Strecke vom Laser bis zum Fokus war demzufolge 0,33.

<sup>14</sup>BBAR633-1064 PP1025C, Durchmesser: 1 Inch, Hersteller: LASER COMPONENTS GmbH, Werner-von-Siemens-Str. 15, D-82140 Olching

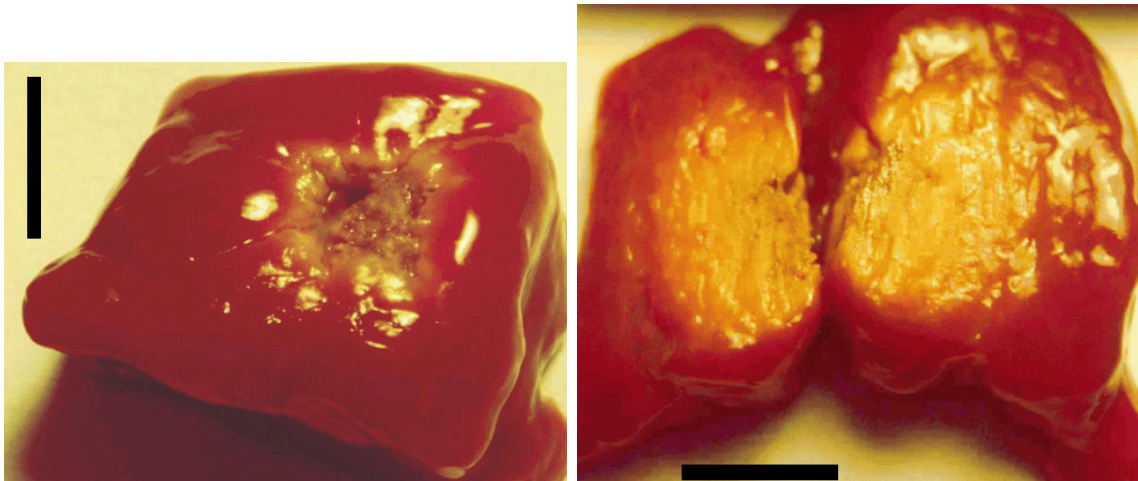


Abbildung 4.18: Das linke Bild zeigt die Gewebeprobe nach der Koagulation, im rechten Bild wurde die selbe Probe sagittal geschnitten. Die Balkenlänge entspricht in beiden Bildern 5 mm.

Bei einem Fokusdurchmesser von unter 2 mm bewegte sich die Leistungsdichte im Fokusbereich etwa bei  $3,1 \text{ W/mm}^2$ .

### Vorgehensweise

Die Sondenbewegung ähnelte der in Kapitel 4.4.2 beschriebenen Ablationsgeometrie, nur daß in diesem Experiment lediglich ein Pattern abgescannt wurde. Die Verfahrensgeschwindigkeit wurde zwischen  $150 \mu\text{m/s}$  und  $390 \mu\text{m/s}$  variiert. Der Meanderabstand betrug einheitlich 1,0 mm.

### Resultate

Wie Abbild 4.18 zeigt, war es mit dieser Vorgehensweise möglich, Koagulationen auf und in Kadavergewebe zu erzeugen. In vitro Experimente an Schweine- und Rinderhirngefäßen zeigten ebenfalls die Möglichkeit der Koagulation und Karbonisation von Blutgefäßen.

Diese Resultate dieses Abschnitts ließen sich nur sehr eingeschränkt auf die Situation im Tierexperiment übertragen, da die Perfusion bei der Koagulation von Geweben und noch stärker bei Blutgefäßen ausschlaggebend war (siehe nachfolgenden Abschnitt).



## 4.5 In Vivo Koagulation in Leuven

Zuerst wurde die prinzipielle Möglichkeit untersucht, Blutgefäße mit dem uns zur Verfügung stehenden Lasersystem zu verschließen.

Die Tierexperimente wurden in Übereinstimmung mit den Richtlinien des “Animal Care and Use Committee of the K. U. Leuven, Leuven, Belgium” durchgeführt.

### 4.5.1 Präparation der Versuchstiere

Die Ratten erhielten eine intraperitoneale Injektion von 10 % Chlorhydrat in isotoni-scher Kochsalzlösung (400 mg/kg) als Anästheticum. Das Abdomen der Ratte wurde geöffnet, so daß Arterien und Venen frei präpariert werden konnten. Die entstandene Operationshöhle wurde mit isotonischer Kochsalzlösung gefüllt. Somit stand eine zwar wenig übersichtliche, doch ausreichend große Kavität für die Koagulationsexperimente zur Verfügung.

Um eine Unterkühlung der Ratte zu verhindern, wurde die Körpertemperatur kontinuierlich überwacht und mit einem geregelten Wärmekissen auf konstanten 38°C gehalten. Am Ende der Koagulationsexperimente wurden alle Ratten eingeschläfert.

### 4.5.2 Präparation der Histologien

Proben der Ratten mit möglicherweise koagulierten Blutgefäßen wurden mit Formalin (4 % Formaldehyd) fixiert, dehydriert und in Paraffin eingebettet. Daraus wurden mit einem Mikrotom 10  $\mu\text{m}$  dicke Scheiben hergestellt und histologisch angefärbt (Haematoxylin-Eosin and Klüver-Barrera).<sup>15</sup>

### 4.5.3 BremLas RL 30

#### Aufbau

Der von der Firma Bremlas zur Verfügung gestellte Nd:YAG cw-Laser RL 30 war mit 30 W Ausgangsleistung spezifiziert (weitere technischen Daten siehe Kapitel 3.1.1).

Der in Abbild 4.13 dargestellte Aufbau ergab eine typische Fokusleistung von 10 W bei einem Fokusbereich von weniger als 2 mm. Isotonische Kochsalzlösung bildete wieder das Spülmedium.

---

<sup>15</sup>Die Histologie wurde wieder von Frau Dr. Hilde Demeulenmeester, K.U. Leuven, Leuven, Belgien durchgeführt.

Versuchs- Nr.	Verfahr- geschwindig- keit [ $\mu\text{m/s}$ ]	Mustergröße: Höhe $\times$ Breite [mm $\times$ $^\circ$ ]	Fokus- abstand [mm]	Effekt
1	106	$2 \times 30^\circ$	6.75	vollständig koaguliert
2	47.1	$2 \times 30^\circ$	3	Ratte gestorben
3	47.1	$2 \times 30^\circ$	3	Ratte gestorben
4	47.1	$2 \times 30^\circ$	3	vollständig koaguliert
5	47.1	$2 \times 30^\circ$	3	vollständig koaguliert
6	47.1	$2 \times 30^\circ$	3	vollständig koaguliert

Tabelle 4.9: Blutgefäß-Koagulation im Abdomen von Wistar-Ratten.

Bei der Zielerkennung kam das konfokale Laserscanning Mikroskop zum Einsatz. Unterstützt wurde die Einstellung der Zielparameter durch den ebenfalls eingekoppelten HeNe Laser.

### Vorgehensweise

Die Sondenbewegung wurde wie bei den Ablationsexperimenten über die PC-gesteuerten Schrittmotoren vorgenommen. Im Vergleich zu den Abtragungsmustern bei den Ablationsversuchen wurde die Rotationsgeschwindigkeit reduziert (von zwei Sekunden je volle Umdrehung bei den typischen Ablationsmustern auf 400 Sekunden bei der hier beschriebenen Koagulationsbewegung). Das zu verschließende Ziel-Blutgefäß wurde mit unterschiedlicher Geschwindigkeit überstrichen.

### Resultate

Als Hauptschwierigkeit entpuppte sich der unübersichtliche Unterleib der Ratte, wenn der Laserstrahl seitlich aus der Sonde austrat. So war es wiederholt vorgekommen, daß der Laser nicht ein vermutetes Blutgefäß traf, sondern beispielsweise den Darm der Ratte. Ebenfalls stellten immer wieder im Sondenrohr auftretende Luftblasen ein Problem dar.

Trotz aller biologischer und technischer Schwierigkeiten gelang es wiederholt, kleinere Venen zu verschließen. Von anfänglicher Weißfärbung bis hin zu augenscheinlich karbonisierten Gefäßen reichte das Ergebnis. Nur bei Venen mit einem Durchmesser bis 2 mm gelang ein vollständiger Verschuß. Arterien kleiner Größe oder gar die Aorta zu schließen, gelang mit diesem Aufbau nicht. Selbst ohne Sondenbewegung zeigte sich die Aorta unverändert.

Leider zwangen uns Schwierigkeiten bei der Fa. Bremlas, die Versuchsreihe vorzeitig abzubrechen, so daß keine weiteren Untersuchungen mit diesem Laser durchgeführt werden konnten.

#### 4.5.4 Spectron SL905T

Ersatz für den Koagulationslaser fand sich bei der Fa. Spectron<sup>16</sup>. Bei diesem Laser handelt es sich ebenfalls um einen lampengepumpten Nd:YAG cw-Laser, welcher mit 28 W spezifiziert war.

##### Aufbau

Das gesamte Equipment wurde im Tierhaus der K. U. Leuven aufgebaut. Wie bei den ersten Ablationsversuchen diente das transportable  $120 \times 60 \text{ cm}^2$  Breadboard als Unterlage für den Koagulationslaser und die für die Strahlführung notwendige Optik. Mittels eines 1:1 Kepler-Teleskops wurde die Divergenz des cw-Lasers reduziert, damit das Zoom-Telekop<sup>17</sup> eingesetzt werden konnte. An diesem Zoom-Teleskop wurden ein Vergrößerungsfaktor von 1,5-fach gewählt und die Konvergenz so eingestellt, daß die Strahltaile in der Mitte des Linsenrohres erzeugt wurde. Zur besseren Orientierung wurde ein roter HeNe-Laserstrahl kollinear zum infraroten Nd:YAG-Laserstrahl gelegt. Die so vorbereiteten Laserstrahlen wurden über den Gelenkspiegelarm<sup>18</sup> in die Tumorsekonde, Modell 2, eingekoppelt. Zur Reduktion der thermischen Linse befand sich die Messingdüse Version 3 in der Sekonde.

Bei der Ansteuerung der Sekonde kamen erneut die PC-gesteuerten Schrittmotoren zum Einsatz, wobei diese lediglich dazu dienten, die Position des Linsenrohres einzustellen. Zur Leistungskontrolle wurde das Linsenrohr auf die unterste Position eingestellt, was bedeutete, daß die Fokussierlinse den minimalsten Abstand von 22 mm vom Sonden-spiegel hatte. Die Wasserstrecke in der Sekonde und damit die Absorption wurden minimal. An der Sonden-spitze wurden bei eingeschraubtem Sonden-spiegel mit isotonischer Kochsalzlösung durch ein AR-Fenster (siehe Kapitel 4.4.4) 14,5-15 W gemessen.

Bei diesem Aufenthalt in Leuven wurden neue Schlauchpumpen eingesetzt. Da im Pumpenbereich ein durchgehendes Schlauchstück verwendet wurde, versprach man sich dadurch weniger Luftblasen im gesamten Spülkreis. Als Spülmedium wurde entgaste isotonische Kochsalzlösung<sup>19</sup> eingesetzt.

<sup>16</sup>Spectron Laser Systems Ltd., 8 Consul Road, Rugby, Warks, CV21 1PB.

<sup>17</sup>S6ASS2075/126, 30 mm, 1064 nm, mit Divergezeinstellung, Sill Optics, Wedelstein, Deutschland.

<sup>18</sup>Q10040, DelMar Technologies, San Diego, CA, USA.

<sup>19</sup>Entgaste isotonische Kochsalzlösung von: Vascumed, B-9000 Gent, Belgien.

### **Vorgehensweise**

Die Erfahrungen der ersten Versuche veranlaßten uns, eine andere Strategie beim Koagulieren zu verwenden.

Die Blutgefäße im Abdomen einer Wistar-Ratte waren von oben wesentlich besser zugänglich als von der Seite. Ebenfalls erhöhte sich die Übersichtlichkeit in der engen Operationhöhle, wenn der Laserstrahl von oben eingesetzt wurde.

Bei der hier beschriebenen Koagulation von Blutgefäßen im Unterleib von Wistar-Ratten wurde der Sondenspiegel aus der Tumorsonde herausgedreht, so daß der Laserstrahl auf der Drehachse der Sondenrohre verblieb (siehe Abbild 4.19).

Das auf dem Rücken liegende Versuchstier lag auf einem Wärmekissen, das über einer Auffangwanne befestigt wurde (siehe auch Abbildung 3.6). Die senkrecht stehende Tumorsonde wurde bei der Koagulation nicht bewegt, sondern die Wanne mit dem Versuchstier. Da die Blutgefäße in der Regel einen bogenförmigen Verlauf nahmen, dem von Hand sehr genau gefolgt werden konnte, wurde eine bessere Zielgenauigkeit erreicht.

Das zu verschließende Blutgefäß befand sich etwa 3-5 mm unterhalb des Spiegelrohres. Der Abstand der Fokussierlinse zum Blutgefäß variierte zwischen 27 mm und 37 mm. Die Leistung an der Sondenspitze wurde nur bei Ratte Nr. 7 auf 10 W reduziert, sonst betrug sie 14,5-15 W.

Zur Überprüfung der Koagulationserfolge wurden alle möglicherweise koagulierten Gefäße durchtrennt, um zu prüfen, ob ein vollständiger Verschuß stattgefunden hatte. Erfolgreich wurden nur diejenigen Versuche gezählt, bei denen das Versuchstier noch am Leben war und trotzdem kein Blut aus dem durchtrennten Gefäß austrat.

### **Resultate**

Zuerst wurde versucht, die Ergebnisse der ersten Versuche zu reproduzieren. Dabei war es gelungen, kleinere Venen zu verschließen.

Die Vena renalis (Nierenvene) mit einem Durchmesser von 1,5-2 mm wurde immer (in 3 von 3 Fällen) erfolgreich verschlossen. Diese eher kleine Vene konnte einmal innerhalb weniger Sekunden koaguliert werden.

Bei der Vena cava, die einen größeren Durchmesser als die Aorta hatte und damit das größte Blutgefäß der Ratte war, gelang die Koagulation nur in vier von sieben Fällen. Nur bei Ratte Nr. 4 konnte die Vena cava innerhalb von zehn Sekunden soweit koaguliert und auch leicht karbonisiert werden, daß nach dem Durchschneiden des Gefäßes kein Blut austrat.

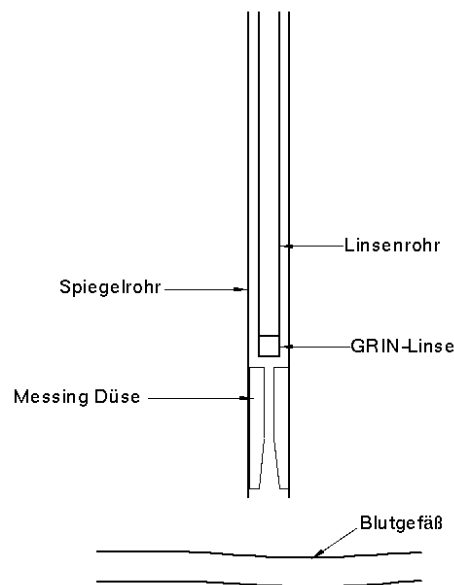


Abbildung 4.19: Schematische Darstellung der Positionen von Blutgefäß und Sondenspitze

Bei der darauffolgenden Ratte Nr. 5 kam es trotz ähnlich koaguliert und auch wieder leicht karbonisiert aussehenden Blutgefäßes nach dem Durchtrennen zu einer kräftigen Blutung.

Bei Ratte Nr. 7 wurde versucht, ohne vorherige Beeinträchtigung des Kreislaufs durch verschlossene Venen direkt die Aorta zu verschließen. Um ein vorzeitiges Aufschneiden der Aortawand zu vermeiden, wurde die Laserleistung soweit reduziert, daß an der Sondenspitze nur noch 10 W austraten. Außer daß die Körpertemperatur der Ratte auf 39 °C anstieg, veränderte sich nichts; speziell die Aorta schien unverändert. Selbst nach dem Verschließen der Vena cava ließ sich bei dieser Ratte die Aorta nicht koagulieren, sondern blutete auch nach dem zweiten Versuch, der zumindest äußerlich auf Veränderungen schließen ließ, sehr stark.

Auch bei Ratte Nr. 8 wurde versucht, die Aorta als erstes Blutgefäß anzugehen. Die Leistung an der Sondenspitze wurde wieder auf 14,5 W angehoben, dafür wurde aber der Abstand Fokussierlinse–Blutgefäß auf 37 mm erhöht. Auch dieser Versuch mißlang, da die Aortawand aufbrach.

Die Arteria ileolumablis war das erste Gefäß bei Ratte Nr. 9. Dieser Seitenarm der Aorta hatte einen Durchmesser von 0,5 mm und ließ sich erfolgreich koagulieren. Der darauffolgende Versuch, die Aorta zu schließen, scheiterte.

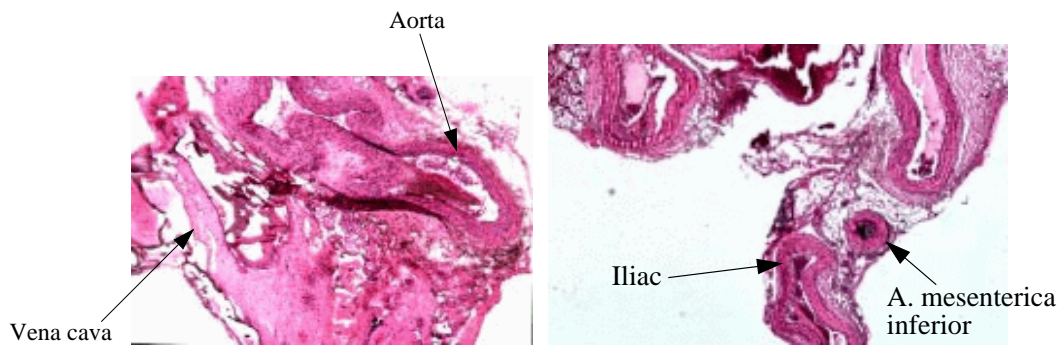


Abbildung 4.20: Histologische Auswertungen zweier Koagulationen. Linkes Bild: Kontrahierte Aorta mit koaguliertem Blut und Überreste der vollständig zerstörten Vena cava. Rechtes Bild: Vollständig mit koaguliertem Blut gefüllte A. mesenterica inferior und unvollständig koagulierte Iliac.

Bei Ratte Nr. 10 wurden die A. ileolumbalis und die A. mesenterica inferior (Durchmesser 0,25 mm) erfolgreich verschlossen. Die Beinarterie (Iliac) des linken Beins ließ sich weniger gut, die des rechten Beines hingegen gut koagulieren. Danach ließ sich sogar die Aorta koagulieren, sie war deutlich karbonisiert und es trat nach dem Durchschneiden derselben kein Blut aus.

Diese Vorgehensweise wurde bei den letzten beiden Ratten (Nr. 11 und 12) wiederholt. Auch hier wurde versucht, die abfließenden Blutgefäße der Aorta zu verschließen. Bei Ratte Nr. 11 gelang es nicht, danach noch die Aorta zu verschließen.

Die A. mesenterica inferior sowie die Arteria ileolumbalis konnten somit immer – in 6 von 6 Fällen – erfolgreich koaguliert werden.

# Kapitel 5

## Diskussion und Ausblick

### 5.1 Stand des Projekts zu Beginn dieser Arbeit

Der am Institut für Angewandte Physik entwickelte und aufgebaute Nd:YLF Piko-sekunden-Laser erreichte eine Pulsenergie von 1,5 mJ. Bei einer Repetitionsfrequenz von 240 Hz somit einer Ausgangsleistung von 0,42 W, wurde die Ablation von Hirnge-webe ausführlich untersucht [Göt96][FDG<sup>+</sup>94][Dam93].

Um die Ablationsgeschwindigkeit zu erhöhen, entschied man sich für die Entwicklung eines stärkeren Lasersystems. Das Ergebnis dieser Entwicklung war ein Nd:YAG La-sersystem mit 25 ps Pulsdauer und 2,5 mJ Pulsenergie bei 4 kHz Repetitionsfrequenz. Hirntumore sind meist auch von Blutgefäßen durchzogen. Die Gefahr, beim Entfernen eines Tumors ein solches Blutgefäß zu öffnen, konnte nicht hoch genug eingeschätzt werden. Man entschied sich sehr früh, zusätzlich einen thermisch wirkenden Laser zu deren Koagulation einzusetzen. Die Wellenlänge dieses zweiten Lasers sollte aufgrund des Absorptionsverhaltens von Blut ebenfalls um 1  $\mu\text{m}$  liegen. Nd:YAG Laser mit einer Wellenlänge von 1064 nm schienen am geeignetsten. Erst zu Beginn dieser Arbeit waren Laser mit Leistungen von mindestens 25 W mit der erforderlichen Strahlqualität verfügbar.

### 5.2 Die vorliegende Arbeit

#### 5.2.1 Koagulation

Aufgrund des nicht vorhergesehenen Auftretens einer thermischen Linse im Wasser verliefen erste Koagulationsexperimente mit einem Nd:YAG-Laser (RL 30, BremLas, Bremen) erfolglos.

Der in dieser Arbeit vorgestellte Erklärungsansatz dieser thermisch erzeugten Wasserlinse geht von einem gaußförmigen Temperaturprofil aus, welches ein ebenfalls gaußförmiges Brechungsindexprofil erzeugt. Die optischen Eigenschaften eines solchen Profils sind in Kapitel 2.3 dargestellt.

Dieser Sachverhalt legte den Lösungsansatz nahe, das Temperaturprofil in geeigneter Weise abzuändern, daß sich ein möglichst neutrales optisches Verhalten der Wasserstrecke einstellt.

Die Erzeugung eines derartigen Temperaturprofils bestimmte die vorgenommenen Änderungen an der Tumorsonde, wie sie in Kapitel 3.3.1 beschrieben werden.

Beim ersten Aufenthalt konnten kleinere Rattenvenen erfolgreich verschlossen werden. Beim zweiten Aufenthalt – nachdem ein stabileres Lasersystem (Spectron SL905T) verfügbar wurde und nach Berücksichtigung einiger technischer Verbesserungen – konnten nicht nur Venen der Ratte (Vena cava, Durchmesser etwa 3 mm), sondern auch deren Arterien bis zu einer Größe von 0,5 mm erfolgreich verschlossen werden. Ein Verschuß der Aorta, die mit 2-3 mm Durchmesser die größte Arterie der Ratte ist, wurde jedoch nicht erreicht. Entweder wurde die Arterie durch die Laserstrahlung geöffnet oder es trat lediglich ein sehr starker Anstieg der Körpertemperatur der Ratte auf, so daß der Laser nach wenigen Sekunde abgeschaltet werden mußte.

Die Einschränkung bei der Größe der koagulierbaren Gefäße kann man insoweit relativieren, als Blutgefäße dieser Größenordnung möglicherweise nicht verschlossen werden sollten, da sie unter Umständen für die Versorgung der noch gesunden Gehirnareale benötigt werden.

Auch kann darüber diskutiert werden, ob das Abdomen der Wistar-Ratte das geeignete Modell für vaskularisierte Hirntumore war. Zum einen sind die Blutgefäße im Abdomen von eher inhomogener Organstruktur umgeben, während Blutgefäße im Gehirn in eine homogene Struktur eingebettet sind. Zum anderen ist die Gefäßwandung der Aorta der Ratte sicherlich anders beschaffen als die der Gefäße in Tumoren. Aus ethischen Gründen wurde aber von der Verwendung von größeren Versuchstieren in dieser frühen Phase Abstand genommen. Nachdem die prinzipielle Möglichkeit der Koagulation von Blutgefäßen gezeigt wurde, sollte eine medizinisch ausgerichtete Studie zeigen, bis zu welchem Durchmesser Blutgefäße in Tumoren mit diesem Instrument sicher verschlossen werden können.



## 5.2.2 Ablation

Nachdem der leistungsstärkere Pikosekunden-Laser (HARP, Time Bandwidth Products, Zürich) zur Verfügung stand, stellte sich auch hier die thermische Wasserlinse als Problem heraus.

Mit dem bei der Koagulation erfolgreich eingesetzten Lösungsansatz ließ sich der Laserstrahl zumindest auf eine Fokusgröße bringen, die zum Zünden eines ablatierenden Plasmas ausreichte.

Durch das veränderte Strahlprofil im Spülmedium ergab sich jedoch ein etwa 2 mm langer Plasmafunke. Der im Vergleich zum Heidelberger Nd:YLF Pikosekunden-Laser weniger lokalisiert ablatierende Bereich erforderte Änderungen an der Beschichtung des Sondenspiegels. Die derzeit im Einsatz befindlichen Spiegel mit einer dielektrischen Beschichtung (Layertec), sind den gestiegenen Anforderungen besser gewachsen als die bislang eingesetzten metallisch beschichteten. Der Rand des Plasmafunkens konnte bis auf 4 mm an die Spiegeloberfläche herangefahren werden, ohne daß diese beschädigt wurde.

Bei Ablationsexperimenten, die von uns bei der Firma MRC Systems GmbH in Heidelberg durchgeführt wurden, konnte Kadaverschweinehirn ablatiert werden, solange das Gewebe nicht zu dicht vor der Sonde lag. Die Ablationseffizienz sank stark, sobald der Fokus zu weit innerhalb des Gewebes lag. Da zu Beginn einer Operation das Tumorgewebe jedoch direkt an der Sonde anliegen wird, kann mit den bisherigen Parametern kein Gewebe ablatiert werden, ohne eine Zerstörung des Spiegels zu riskieren.

Dieses „Anfangsproblem“ wird derzeit auf unterschiedliche Art zu lösen versucht. Zum einen wird überlegt, das Tumorgewebe, welches an der Sonde anliegt, durch den cw-Laser zu koagulieren, um es dadurch zum Schrumpfen zu bringen.

## 5.3 Ausblicke

### 5.3.1 Koagulation

Die rasante Entwicklung im Bereich diodengepumpter Festkörperlaser läßt erwarten, daß zukünftig höhere cw-Laserleistungen im TEM<sub>00</sub>-Mode verfügbar sein werden. Ob sich damit eine wesentlich höhere Leistungsdichte im Fokus erzielen läßt, bleibt abzuwarten. Wegen einer verstärkten thermischen Linse ist nicht zu erwarten, daß eine höhere Gesamtleistung automatisch zur einer höheren Leistungsdichte führt. Bedenkt man, daß schon bei den bisherigen Leistungsdichten teilweise Gefäßwände durch den cw-Laser zerschnitten wurden, ist die alleinige Anhebung der Leistungsdichte mögli-

cherweise gar nicht wünschenswert. Erhielte man eine größere Fokusfläche mit der schon getesteten Leistungsdichte, ließen sich größere Blutgefäße koagulieren.

Mit der Tumorsonde Modell 3 besteht nun auch die Möglichkeit, das Gesamtsystem unter MR-Überwachung einzusetzen. Es soll versucht werden, mit geeigneten Bildaufnahmetechniken die Hämostasie online zu messen.

Mit dieser neuen Tumorsonde ist es in absehbarer Zukunft auch möglich, direkt Bildinformationen aus der Operationshöhle zu erhalten. Ein auf Videotechnik basierendes System soll in die neue Tumorsonde integriert werden. Auch an eine mehrfarbige Ausführung ist gedacht, wobei die Beleuchtungsfrage noch nicht abschließend geklärt ist.

Tierexperimente werden besser beherrschbar, wenn der vollständige Verschluß eines Blutgefäßes so früh wie möglich diagnostiziert werden kann.

### 5.3.2 Ablation

Die Ablationsexperimente, sowohl in Leuven als auch in Heidelberg haben gezeigt, daß die Effektivität der Ablation davon abhängt, wie häufig der Plasmafunke nicht zündet. Um diesem Problem gerecht zu werden, befindet sich derzeit eine Nachfokussierung in der Erprobung. Dabei wird der Plasmafunke direkt detektiert, so daß ein Ausbleiben Einfluß auf die Sondensteuerung hat.

Weiterhin ungeklärt bleibt die Frage nach der Stabilität einer ablatierten Operationshöhle. Dabei interessiert vor allem, ob sich das umliegende Gehirngewebe noch während der Operation in die entstandene Kavität hineinbewegt.

Im Umfeld Laserablation stehen noch im Winter 2000/2001 weitere Aufenthalte in Belgien an. Dabei wird die neue Sonde mit neuer Optik und der vollen Repetitionsrate von 4 kHz im Tierexperiment erstmals getestet werden.

Wenn abschließende Tierexperimente den hohen Erwartungen entsprechen, so steht der Installation des Gesamtsystems an der Universität zu Köln nichts mehr im Wege. Dort wird dann erstmalig der Einsatz am Patienten erfolgen.

# Literaturverzeichnis

- [Bou86] J.-L. Boulnois. Photophysical processes in recent medical laser developments: a review. *Lasers in Medical Science*, 1:47–66, 1986.
- [Dam93] J. Dams. In vitro Experimente zur Bestimmung der Ablation von Hirngewebe unter Lasereinwirkung. Diplomarbeit, Universität Heidelberg, 1993.
- [DUW84] H. Dietz, W. Umbach, and R. Wüllenweber. *Klinische Neurochirurgie*. Number 2. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1984.
- [FDG<sup>+</sup>94] J.P. Fischer, J. Dams, M.H. Götz, E. Kerker, F.H. Loesel, C. Messer, N. Suhm, M.H. Niemz, and J.F. Bille. Plasma-mediated ablation of brain tissue with picosecond laser pulses. *Applied Physics B*, 58:493–499, 1994.
- [Fis95] J.P. Fischer. Plasma, Schockwelle und Kavitation bei der photodisruptiven Gewebeablation mit Pikosekunden-Laserpulsen. Dissertation, Universität Heidelberg, 1995.
- [Gri99] Melles Griot. Katalog, 1999.
- [Göt96] M.H. Götz. Entwicklung eines leistungsverstärkten Pikosekunden-Festkörperlasers und Anwendungen in der stereotaktischen Neurochirurgie. Dissertation, Universität Heidelberg, 1996.
- [Hea96] LeCroy Corporate Headquater. *Operator's Manual for 9370 Series*. LeCroy, 1996.
- [HW96] H. Hacken and H.C. Wolf. *Atom- und Quantenphysik: Einführung in die experimentellen und theoretischen Grundlagen*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1996.
- [JE98] J.Eichler and H.J. Eichler. *Laser; Bauformen, Strahlführung und Anwendungen*. Springer Verlag, 1998.

- [KL66] H. Kogelnik and T. Li. Laser beams and resonators. *Proceedings of the IEEE*, 54:1312–1329, 1966.
- [Koe92] W. Koechner. *Solid-State Laser Engineering, 3rd edition*. Springer Series in Optical Sciences, Berlin, 1992.
- [Koe99] W. Koechner. *Solid-State Laser Engineering, 5th edition*. Springer Series in Optical Sciences, Berlin, 1999.
- [KS99] F.K. Kneubühl and M.W. Sigrist. *Laser*. B.G. Taubner, Stuttgart, Leipzig, 1999.
- [KWK<sup>+</sup>96] U. Keller, K.J. Weingarten, F.X. Kärtner, D. Kopf, B. Braun, I.B. Jung, R. Fluck, C. Hönniger, N. Matuschek, and J. Aus der Au. Semiconductor saturable absorber mirrors (sesams's) for femtoseconds to nanoseconds pulse generation in solid-state lasers. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2:435–453, 1996.
- [Nie96] M.H. Niemz. *Laser-Tissue Interaction*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1996.
- [Nit99] R. Nitzschmann. Entwicklung und Bau einer automatischen Laserstrahljustierung für ein Operationssystem in der stereotaktischen Laser-Neurochirurgie. Diplomarbeit, Universität Heidelberg, 1999.
- [Ott96] M.H. Ott. Grundlegende Ablationsexperimente an Ratten- und Rinderhirngewebe mit einem Pikosekunden-Laser und Entwicklung eines Strahlführungssystems für eine stereotaktische Lasersonde. Diplomarbeit, Universität Heidelberg, 1996.
- [Pér96] J.-Ph. Pérez. *Optik*. Spektrum Akademie Verlag, 1996.
- [PS95] P. Peuser and N.P. Schmitt. *Diodengepumpte Festkörperlaser*. Springer, Berlin, 1995.
- [SA72] A.P. Sukhorukov S.A. Akhmanov, R.V. Khokhlov. *Laser-Handbook Volume 2: Self-Focusing, Self-Defocusing and Self-Modulation of Laser Beams*. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1972.
- [Sch84] J.P. Schadè. *Einführung in die Neurologie*. Gustav Fischer Verlag, 1984.
- [Sel83] S.A. Self. Focusing of spherical Gaussian beams. *Applied Optics*, 22:658–661, 1983.

- [Sie86] A.E. Siegman. *Lasers*. University Science Books, Mill Valley, 1986.
- [Sul99] K. Sultan. Druckgeregeltes Spülsystem für ein Operationssystem in der stereotaktischen Laser-Neurochirurgie. Diplomarbeit, Universität Heidelberg, 1999.
- [Sul00] K. Sultan. Vorläufiger Titel: Entwicklung eines druckgeregelten Spülsystems für Anwendungen in der Neurochirurgie. Dissertation, Universität Heidelberg, 2000.
- [TS92] T. Johnston T. Siegman, M. Sasnett. Defining and measuring laser beam quality: The  $M^2$  factor. Vorlesungsscript, Stanford University, 1992.
- [WAI84] G.F. Walter, P.W. Ascher, and E. Ingolitsch. The effects of carbon dioxide- and neodymium-YAG lasers on the central and peripheral nervous systems, and cerebral blood vessels. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 47:745–749, 1984.
- [WASS84] R.E. Wharen, R.E. Anderson, B. Scheithauer, and T.M. Sundt. The Nd:YAG laser in neurosurgery. Part 1. Laboratory investigations: dose-related biological response of neural tissue. *Journal of Neurosurgery*, 60:531–539, 1984.
- [WECR87] F.W. Wirth, E.F. Downing, C.L. Cannon, and R.P. Baker. Experience with the neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser in forty-two cases. *Neurosurgery*, 21:867–870, 1987.
- [Wil94] L. Willms. Spektroskopische Untersuchungen der Ablation von Zahnschmelz mit ultrakurzen Laserpulsen. Diplomarbeit, Universität Heidelberg, 1994.
- [Yun92] W. Mahmood Mat Yunus. Temperature dependence of refracting index and absorption of NaCl, MgCl<sub>2</sub> and Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solutions as major components in natural seawater. *Applied Optics*, 31:2963–2964, 1992.
- [ZFD89] B. Zysset, J.G. Fujimoto, and T.F. Deutsch. Time-resolved measurements of picosecond optical breakdown. *Applied Physics B*, 48:139–147, 1989.

# Danksagungen

Mein Dank gilt

- Herrn Prof. Dr. Josef F. Bille für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Arbeitsgruppe durchzuführen sowie für sein großes Interesse am Gelingen des gesamten Projekts,
- Herrn Prof. Dr. Wolfgang Schlegel für die Übernahme des Zweitgutachtens,
- Dr. Marcus Götz für die sehr gute Betreuung der gesamten Arbeit und für die hervorragenden Unterstützung bei der Durchführung der Experimente sowie für die zahlreichen Diskussionen auch zu später Stunde und nicht zuletzt für das Korrekturlesen dieser Arbeit,
- Dr. Stefan Fischer für die unendliche Geduld bei allen Linux-, Latex- und sonstigen IT-Fragen,
- Jürgen Jäger für das Korrekturlesen dieser Arbeit und Helmut Bader für die große Hilfe bei der Mechanik der Tumorsonden,
- Dr. Bernhard Pelz und Karim Sultan für die Unterstützung bei den Experimenten in Belgien,
- Dr. Hilde Demeulemeester für die Präparation der Versuchstiere, sowie für die Anfertigung der Histologien. Mein Dank gilt Prof. Bart Nutin und seinem Team für die kompetente und freundliche Unterstützung im Tierlabor der Katholischen Universität Leuven,
- der gesamten Arbeitsgruppe am Kirchhoff Institut, vor allem Dr. Ralf Kessler für die moralische und technische Unterstützung am Nd:YLF Laser und am Rasterelektronenmikroskop,
- allen Kollegen der Firma MRC Systems GmbH für das tolle Arbeitsklima und die sehr informativen E-mails sowie der Firma selbst für die finanzielle Unterstützung.