

**Untersuchungen zur Laserlicht-Gewebe-
Wechselwirkung: Dynamik der
Hartgewebeablation durch ultrakurze
Laserpulse und Weichgewebeabtrag mit
Hochleistungs-Diodenlaserstrahlung in einem
in-vivo Lungenmodell**

Dirk Mittnacht

Vom Fachbereich Physik der TU Kaiserslautern zur Erlangung des
akademischen Grades „Doktor der Naturwissenschaften“
genehmigte Dissertation

D 386

Betreuer: Prof. Dr. M. Aeschlimann
Zweitgutachter: Prof. Dr. W. Demtröder (emer.)

Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 24. März 2006

„Things should be made as simple as possible – but not simpler.“
Albert Einstein

Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Laserlicht-Gewebe-Wechselwirkung für unterschiedliche biologische Materialien und Lasersysteme. Zum einen wurde die Ablationsdynamik bei Femtosekunden-Pulsen und Hartgewebe untersucht. Hierzu wurden Laserpulse der Wellenlänge $\lambda = 800$ nm mit einer Pulsenergie bis 1,6 mJ und einer Pulslänge von 45 fs auf Knochengewebe fokussiert und somit eine Ablation induziert. Die Dynamik dieses Vorgangs wurde mit Kurzzeitfotografie über eine ns-Blitzlampe und einer Kamera dargestellt, analysiert und so das Risiko einer Schädigung bei Mittelohroperationen durch einzelne Ablationsschritte abgeschätzt. Die ermittelten Werte für einen äquivalenten Schalldruck von 122 dB liegen dabei im Bereich einer möglichen Schädigung für das Innenohr. Die theoretisch zu erwartende Luftionisation vor dem Laserfokus wurde experimentell bestätigt und stellt ebenfalls eine Gefahr für die Umgebung des Operationsfeldes dar. Zum anderen erfolgte eine Charakterisierung der Wechselwirkung von Hochleistungs-Diodenlaserstrahlung mit Weichgewebe an unterschiedlichen Modellsystemen. Für diese Untersuchungen wurde ein in-vivo Lungen-Perfusionssystem aufgebaut, wodurch erstmals Messungen an durchblutetem Lungengewebe in einem Modellsystem verwirklicht wurden. Die vom Lasersystem simultan emittierten Wellenlängen lagen bei $\lambda = 804$ nm und $\lambda = 930$ nm; die Leistungsdichten wurden, bei Pulsdauern im Bereich von 500 ms, zwischen $7,1 \cdot 10^4$ W/cm² und $2,5 \cdot 10^5$ W/cm² variiert. Die erreichten Ablationstiefen von einem bis vier mm und die erreichte Dichte des Operationsfeldes gegenüber Luft- und Blutaustritt lassen einen Einsatz des Systems in der Lungenchirurgie zu. Untersuchungen zur Wechselwirkung mit einzelnen

Blutgefäßen erfolgten an der Chorioallantoismembran eine Hühnereies (das sogenannte „Hühnerei-Modell“) und damit erstmals in-vivo ohne Tierversuch. Die Leistungsdichte lag bei diesen Untersuchungen zwischen $37,7 \text{ W/cm}^2$ und 44 W/cm^2 bei Bestrahlungszeiten um 10 ms. Dabei wurden Blutgefäße bis etwa 1 mm Durchmesser wahlweise vollständig oder zum Teil verschlossen.

Abstract

In the present work, the laser-tissue-interaction of different biological tissues and laser systems was investigated. The dynamics of the laser ablation process for fs-laser pulses on hard biological tissue is investigated by short-time photography.

Ultra short laser pulses with a pulse length of 45 fs, a pulse energy up to 1,6 mJ and a centre wavelength of 800 nm were focussed onto a bone target, inducing ablation. The dynamics of this process was documented by short time photography with a ns-flashlamp and a microscope-mounted camera. By this means, possible side-effects on surrounding tissue during surgery in the middle ear due to certain steps during the ablation process were evaluated. The resulting values for an equivalent Sound Pressure Level on the ear were 122 dB and are therefore represent the risk to damage the cochlea. The theoretically predicted optical breakdown in air in front of the laser focus was experimentally affirmed and also represents a potential danger for the surrounding area due to the shock wave.

Furthermore, the effects of high-power diode laser irradiation of blood perfused tissue is studied on two different in-vivo systems.

For these investigations, an homologue lung perfusion system was built up, making such investigations for the first time possible without animal testing. The power density of the simultaneously emitted wavelengths of $\lambda = 804 \text{ nm}$ and $\lambda = 930 \text{ nm}$ was varied between $7,1 \cdot 10^4 \text{ W/cm}^2$ and $2,5 \cdot 10^5 \text{ W/cm}^2$, using pulse durations around 500 ms. The resulting crater depths of one to four millimeters and the blood- and airtightness of the treated area allow an application of this laser system for lung surgery. Studies on the extinction of blood vessels have also been per-

formed without animal testing, using the chorioallantoic membrane of an hen`s egg (the „hen's egg test“). The power density was varied in this case between 37,7 W/cm² and 44 W/cm² at application times around 10 ms. Thereby blood vessels with diameters up to 1 mm were selectively partially or totally occluded.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	7
2.1 Ablation.....	8
2.1.1 Gewebeaufbau.....	8
2.1.2 Thermische Gewebeveränderungen.....	9
2.1.3 Räumliche Energiedichteverteilung.....	10
2.1.4 Stress.....	15
2.1.5 Phasenübergänge.....	17
2.1.6 Ablationswolke und Auswurfpartikel.....	19
2.1.7 Rückstoßimpuls.....	21
2.1.8 Theoretische Beschreibung des Ablationsvorgangs.....	22
2.1.9 Plasmen.....	23
2.2 Biologische Grundlagen.....	28
2.2.1 Die Lunge.....	28
2.2.2 Das Ohr.....	32
3. Experimenteller Aufbau	39
3.1 Das Hochleistungs-Diodenlasersystem.....	39
3.2 Das regenerative Verstärkersystem.....	41
3.3 Kurzzeitfotografie.....	46
3.4 Laser-Doppler-Vibrometrie.....	48
3.5 Das homologe (allogene) in-vivo Lungenmodell.....	51
3.6 Präparation und Perfusion der Lungen.....	53
3.7 Das Hühnerei-Modell.....	57
4. Ergebnisse	59
4.1 Untersuchungen zum möglichen Einsatzgebiet des Hochleistungs-Diodenlasersystems bei Weichgewebeablation.....	59
4.1.1 Einfluss der Perfusion.....	60
4.1.2 Schädigungs-Charakteristik bei gepulster Bestrahlung.....	65
4.1.3 Versuche mit dem Hühnerei-Modell.....	75
4.2 Hartgewebeablation durch fs-Laserpulse.....	79
4.2.1 Plasmaentstehung und Druckwelle.....	80
4.2.2 Materialauswurf und Rückstoßimpuls.....	91

5. Zusammenfassung	103
6. Anhang	107
6.1 Tabellen zur Schädigung des Lungengewebes.....	107
7. Literaturverzeichnis	121
8. Veröffentlichungen	131
9. Bibliographie	133
10. Danksagung	135

1. Einleitung

Laser werden in der modernen Medizin in vielen Bereichen erfolgreich eingesetzt, beispielsweise in der kosmetischen Chirurgie zum Behandeln und Entfernen unterschiedlichster Hautveränderungen oder in der minimal-invasiven oder endoskopischen Chirurgie zum Abtragen von Tumoren in Hohlorganen, um nur zwei Beispiele zu nennen [BER89] [NIE03]. Aufgrund dieser zahlreichen Anwendungen ergibt sich für die medizinische Physik ein weites Forschungsfeld für intensive Grundlagenuntersuchungen, um Gefahren oder Risiken einer Laseranwendung auszuschließen bzw. einzugrenzen. Andererseits stellt die nahe Verbindung zu anderen Bereichen der Physik – z. B. der Ultra-Kurzzeitphysik oder der Nanotechnologie – sowie zur Industrie und damit zu neuen Technologien und Lasersystemen die Chance dar, diese Erkenntnisse in neue Bereiche der Medizin einzugliedern und weiterzuentwickeln.

Ein großes Gebiet innerhalb der medizinischen Physik ist der Bereich der thermischen und nichtlinearen Laserlicht-Gewebe-Wechselwirkung. Hierbei wird – entweder durch eine Temperaturerhöhung durch die im Gewebe absorbierte Laserstrahlung oder durch Erzeugen eines Plasmas – ein Materialabtrag (Ablation) zum Schneiden oder Entfernen von Gewebe angestrebt. Der Vorteil gegenüber herkömmlichen Verfahren mit chirurgischen Instrumenten liegt dabei vor allem in der sofortigen Blutstillung über die thermische Aufheizung des Gewebes und der Möglichkeit, das Gewebe ohne mechanischen Druck oder Zug zu durchtrennen.

Zwei Aspekte aktueller Forschung sind zur Zeit besonders interessant, wenn auch in völlig unterschiedlichen Bereichen der Medizin. Zum einen werden immer mehr Lasersysteme verfügbar, die aufgrund ihrer Wellenlänge oder Leistung neue Einsatzgebiete erschließen lassen, auf denen es

bisher keine Alternative zu den etablierten Methoden gab. Hier sind vor allem Diodenlasersysteme zu nennen, die wegen der immer kompakteren Bauform und der Möglichkeit zur Einkopplung in eine Lichtleitfaser und damit für den Einsatz bei minimal invasiven Operationen interessant sind. Der in den letzten Jahren erfolgte Anstieg der erreichbaren Laserleistungen in den Kilowattbereich eröffnet ebenfalls neue Anwendungsgebiete. War es in der Vergangenheit nötig, im exakten Fokus des Lasers zu arbeiten, um die gewünschten Effekte zu erzielen, so ist nun ein defokussiertes, großflächiges Arbeiten möglich. In Kapitel 3.1 wird ein Beispiel für ein solches System vorgestellt und beschrieben. Untersuchungen zur Laserlicht-Gewebe-Wechselwirkung und die möglichen Anwendungen sind in Kapitel 4.1.2 und 4.1.3 dargestellt.

Zum anderen bieten neu entwickelte, kompakte Kurzpulslaser den Vorteil, bei diffizilen Operationen einen exakten Materialabtrag zu gewährleisten ohne das umgebende Gewebe zu schädigen [HEI04] [LUB03] [LUB04b]. Hier ermöglichen Femtosekundensysteme, wie das in Kapitel 3.2 vorgestellte, aufgrund ihrer hohen Pulsleistung und dem damit möglichen optischen Durchbruch im Material neue Operationstechniken in der Ophthalmologie¹ [LUB04a], in der Zahnmedizin [NIE04] [SER02] [WEI04a] oder in der Mittelohrchirurgie [FRE97] [GOE04] [SCH04].

Um diese Femtosekudentechnologie effektiver nutzen zu können, ist ein grundlegendes Verständnis des Ablationsvorganges bei fs-Laserpulsen nötig. Kann man die einzelnen Schritte im einzelnen beschreiben, so lassen sich die Pulse anwendungsspezifisch „formen“ (Pulsshaping) und die Laserenergie kann effektiver genutzt werden [ZEI02] [STE04]. Viele der Ergebnisse auf diesem Gebiet werden im Rahmen von Grundlagenuntersuchungen an Metallen [BRE04a] [BRE04b] [RUF04] [TOF04] und Dielektrika [SOK04] [SOK98] [CHI96] gewonnen und erschließen sich in unterschiedlichen Zeitdomänen. Während sich die Photon-Elektron Wechselwirkung innerhalb von Atosekunden bzw. weniger Femtosekunden abspielt, findet die Wechselwirkung unter Elektronen im unteren Femtosekundenbereich statt. Die Energieverteilung in der Materie über Elektron-

¹ Augenheilkunde

Phonon Interaktion erstreckt sich dagegen über den Bereich einiger Pikosekunden bis hin zu Nano- und Mikrosekunden. Im letzteren Zeitbereich beobachtet man schließlich den Materialauswurf. [KUR01] [RET04] [RET99] [SCH02] [WEI04b] [WEI04c]

Für die Simulation des Ablationsvorganges existieren ebenfalls zahlreiche Arbeiten, die sich allerdings meist auf wohldefinierte, materialhomogene Systeme und kleine Volumina beschränken [AFA01] [ASH02] [ITI04] [JIA04] [LIN00] [PAL96] [ZHI02] [ZHI03] [ZHI97]. So wird beispielsweise die Entstehung und Entwicklung der Ablationswolke [ITI04] [SCH97] [SCH02b] und des Plasmas [ELL02] [NED02] [NED04b] für dünne Schichtsysteme einiger Monolagen simuliert. Da reale biologische Systeme in ihrem Aufbau weitaus komplexer sind, konzentrieren sich in der medizinischen Physik die Untersuchungen meist auf die makroskopischen Abläufe im Nano- bis Mikrosekundenbereich der Ablation [SCH02] [TOF04] [VOG00] [VOG01a] [VOG01b] [VOG03] [ZAK02]. Hierbei kann man vor allem über die Druckwellen im Material und in der Luft sowie über den Materialauswurf Rückschlüsse auf den Ablationshergang ziehen. Erst in den letzten Jahren wurden durch die Anwendung der Pump-Probe-Technik mit Femtosekundenpulsen Untersuchungen im Femto- und Pikosekundenbereich möglich, wie z. B. durch v. d. Linde *et al.* für Silizium publiziert [LIN00].

In Kapitel 4.2 wird daher der Verlauf des Ablationsvorgangs bei Femtosekundenablation von Knochengewebe analysiert. Über diese Untersuchungen und die resultierenden Parameter lassen sich auch mögliche Schädigungen umliegender Gewebereiche oder Organe abschätzen. In den meisten Fällen liegt das Hauptinteresse bei der thermischen Schädigung des umgebenden Gewebes durch Wärmediffusion, in bestimmten Fällen können allerdings auch die auftretenden Druckwellen oder der Impulsübertrag durch ablatierte Partikel auf das verbleibende Gewebe ein Risiko darstellen. Beispiele für solche kritischen Bereiche sind Augenoperationen [LUB04a] oder chirurgische Eingriffe am Mittel- oder Innenohr [FRE97] [GIT00] [KIE03] [MEY00] [SCH04]. Dieser Impulsübertrag wird für

Knochengewebeablation mit fs-Pulsen in Kapitel 4.2 bestimmt und die mögliche Beeinträchtigung des Hörvermögens diskutiert.

Bei Wechselwirkungen mit durchbluteten Geweben müssen viele der grundlegenden Untersuchungen und vorklinischen Studien wegen fehlender Alternativen am Tierversuch getestet werden, mit den bekannten finanziellen und ethischen Problemen. Diese Problematik hat eine neue Aktualität bekommen seit der Tierschutz 2002 als Staatsziel in das Grundgesetz der Bundesrepublik Deutschland aufgenommen wurde (Art. 20a GG) [BMV03] [BMV05]. Aufgrund dessen wurden bereits seit Mitte der neunziger Jahre Modelle entwickelt, um einzelne Organe oder Organteile *in vitro*¹ am Leben zu erhalten [NET03] [PIT00] [LIN04]. Hauptzielgebiet war hierbei die Transplantationsmedizin. Später entwickelten sich hieraus Modellsysteme mit Hämoperfusion² zum Einsatz in der Arzneimittelforschung [ENG03] [PIE97] [WEI05]. Allerdings sind die verwendeten Systeme extrem komplex, da die Organe über einen möglichst langen Zeitraum (mehrere Stunden oder sogar Tage) vital gehalten werden müssen. Für Experimente der Laserlicht-Gewebe-Wechselwirkung dagegen ist nur eine effektive Perfusion und Vitalität über eine erheblich kürzere Zeitspanne – oft nur 30 bis 60 min – nötig, daher kann man eine Reduzierung des apparativen Aufwandes hierfür erwarten. Die Hauptprobleme, die hierbei auftreten können, sind die Konservierung und der sogenannte Ischämie-Reperfusionsschaden³ durch die unterbrochene und wieder einsetzende Durchblutung des Gewebes [BLE05] [GRE98] [BRA05].

Zur Entwicklung eines Reperfusionsmodells⁴ für die medizinische Physik scheint als Organ vor allem die Schweinelunge vielversprechend. Sie ist in Ihrer Funktionalität dem menschlichen Organ sehr ähnlich und wurde bereits in den letzten Jahren als mögliches Xenotransplantationsorgan⁵ in Erwägung gezogen [PIE97]. Sie weist einerseits eine hohe Durchblutung

1 Außerhalb des lebenden Organismus

2 Blutreinigungsverfahren außerhalb des Körpers

3 Schädigung von Zellen oder Organen durch mangelhafte oder unterbrochene Durchblutung

4 Modell zur Durchblutung vorher entnommener Organe

5 Xenotransplantation: Spender und Empfänger eines Organs sind Individuen verschiedener Species

auf, andererseits sind die Gefäße zum Anschluss des Perfusionsapparates¹ gut zugänglich und gut kanülierbar. Darüberhinaus werden Schweinelungen bei Schlachtungen meist nicht weiterverarbeitet und stehen somit ohne Tötung zusätzlicher Tiere zur Verfügung. Der Aufbau eines solchen Modells wird in Kapitel 3.5 beschrieben, das Präparationsverfahren der Lungen wird in Kapitel 3.6 vorgestellt.

Ein weiteres Tierversuch-Ersatzmodell, das in Kapitel 3.7 beschrieben wird, ist das sogenannte Hühnerrei-Modell, das vor allem in dem Bereich der Pharmakologie etabliert wurde [VER97] und auch in der Photodynamischen Therapie und Diagnose Anwendung findet [HUE03] [BRU05]. Mit diesem Modell steht für Untersuchungen zur Laserlicht-Gewebe-Wechselwirkung ein System zur Verfügung mit dem Experimente vor allem an Blutgefäßen möglich sind. Untersuchungen mit dem Hochleistungs-Diodenlasersystem an diesem Modell finden sich in Kapitel 4.1.3.

Kapitel 5 schließt die Arbeit mit einer Zusammenfassung der Ergebnisse und einem Ausblick auf zukünftige Forschungsmöglichkeiten ab.

¹ Apparatur zur Temperierung und Aufrechterhaltung der Blutzirkulation

2. Grundlagen

Die Wechselwirkung zwischen Laserlicht und biologischem Gewebe erstreckt sich aufgrund der Vielzahl der verfügbaren Lasersysteme und Materialien über ein weites Gebiet. In Abbildung 2.1 ist die Einteilung in verschiedene Bereiche, abhängig von der Dauer der Bestrahlung und der applizierten Leistung, dargestellt.

Während der Bereich der photochemischen Reaktion – Biostimulation und Photodynamische Therapie und Diagnose – hauptsächlich eine Umwandlung des Gewebes oder seiner Komponenten zum Ziel hat, so soll bei den

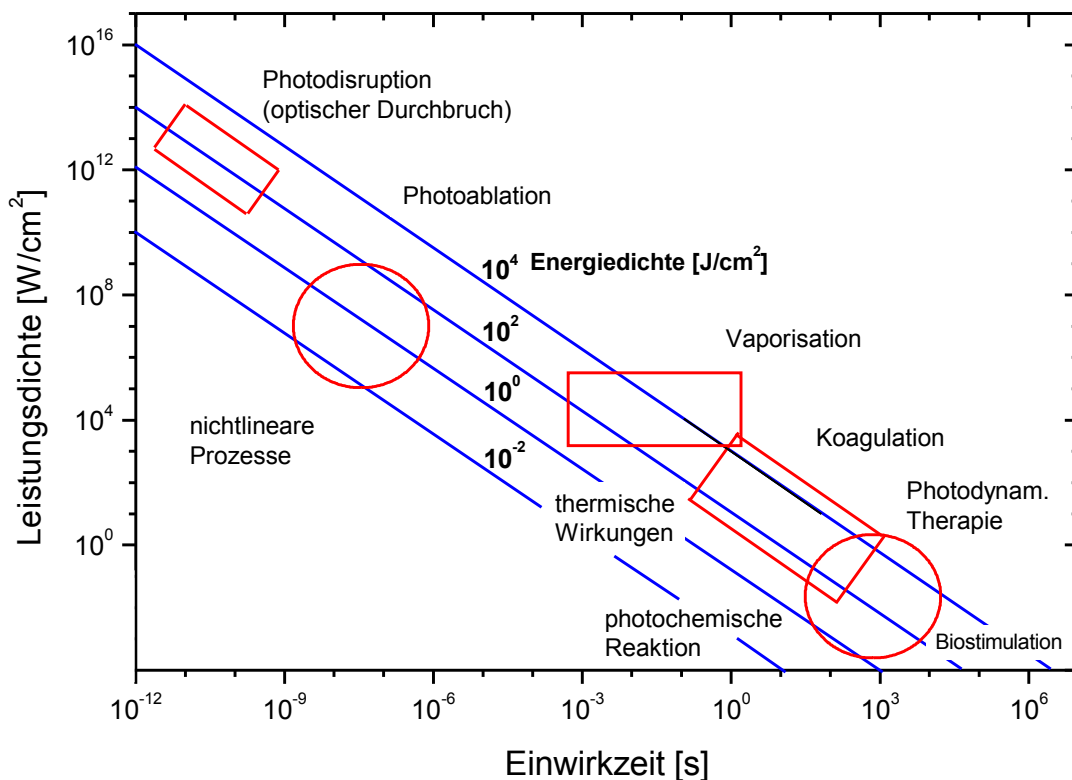


Abbildung 2.1: Unterschiedliche Laserlicht-Gewebe-Wechselwirkungen im Leistungsdichte-Pulsdauer Diagramm nach [BER89].

thermischen und nichtlinearen Prozessen in der Regel Gewebe entfernt werden. Dieser Vorgang wird als Vaporisation und Ablation bezeichnet und im folgenden näher erläutert. Die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit erstrecken sich hauptsächlich auf die Bereiche thermischer Wechselwirkung für Pulsdauern im Millisekundenbereich und Leistungen zwischen 50 und 400 W sowie photodisruptiver Wechselwirkung für kurze Pulse im Femtosekundenbereich und Pulsleistungen bis zu 10^{12} W.

2.1 Ablation

Die Wechselwirkung zwischen Laserstrahlung und biologischem Gewebe wird hauptsächlich durch drei physikalische Parameter bestimmt: Reflexion, Absorption und Streuung. Diese Werte sind stark abhängig von der verwendeten Laserwellenlänge sowie dem Aufbau und der Zusammensetzung des jeweiligen Gewebes.

2.1.1 Gewebeaufbau

Die meisten Weichgewebe kann man durch Zellen in einer extrazellulären Matrix (ECM) beschreiben. Diese Matrix – eine Zusammensetzung unterschiedlicher Komponenten wie Wasser, Collagen, Elastin und diverser Proteine – ist für den Zusammenhalt des Gewebes verantwortlich. Für unterschiedliche Organe variiert das Verhältnis von ECM-Masse zur Gesamtmasse entsprechend der Dehn- und Belastbarkeit der Gewebe. So ist z. B. bei Leber oder Epithel der ECM Anteil sehr gering, bei Knorpel, Sehne oder Haut, der extremen Dehnbarkeit entsprechend, dagegen sehr hoch. Die ECM beeinflusst daher in hohem Maße Gewebeverdampfung und -auswurf, die Hauptkomponenten der Ablation.

Lungengewebe ist durch seinen Aufbau aus Blutgefäßen, Basalmembranen und Kollagenfasern als ECM ein Beispiel für sehr dehnbares Material. Knochengewebe dagegen ist nach dem Zahnmaterial die härteste Körper-

substanz mit einer hohen Druck- und Zugfestigkeit. Die Knochenzellen (Osteozyten) sind dabei von Knochengrundsubstanz (mit Kollagenfasern als Hauptbestandteil) als ECM umgeben. Im Gegensatz zu den meisten ECM dominierten Geweben mit einem Hauptanteil von Kollagen sind die Fasern hier in einer Substanz mit hohem Anteil (50 %) an anorganischen Kalksalzen (vor allem Kalziumphosphat und Kalziumkarbonat) eingebettet. Diese Tatsache ist für die Härte des Knochens verantwortlich, seine weiteren Bestandteile sind Wasser (20-25 %) und organische Substanzen (20-30 %, Blutgefäße).

2.1.2 *Thermische Gewebeveränderungen*

Während der Laserbestrahlung können sich die physikalischen Eigenschaften der Gewebe drastisch verändern. Ein entscheidender Effekt ist dabei die thermische Denaturierung der Kollagenfasern, die in zwei Phasen eingeteilt werden kann. Sie beginnt damit, dass der Temperaturanstieg die Struktur der ECM verändert, indem die schwachen Wasserstoffbindungen und van der Waals Wechselwirkungen überwunden werden. Zunächst wird die verwobene Struktur des Tropocollagens (die Grundbausteine des Kollagens) aufgelöst und die Stränge ordnen sich zufällig an. Dieser Neuordnung nachfolgend findet ein Schrumpfen der Tropokollagenfasern (TCF) entlang deren Achse statt. Da eine Verdickung senkrecht zur Faserachse nicht möglich ist, baut sich längs der Achse ein Druckstress auf. Dieser Stress baut sich erst in der zweiten Phase der Denaturierung stufenweise ab, wenn die Temperatur weiter erhöht wird und die kovalenten Bindungen zwischen den TCFs aufgelöst werden. Diese Auflösung bedingt einen Verlust der strukturellen Stabilität des Kollagens und führt zum Verlust des fibrillären Aufbaus des Gewebes. [VOG03]

Der Prozess der thermischen Denaturierung ist ein Ratenprozess, die Schädigung des Gewebes hängt nicht nur von der Temperatur ab, sondern wird auch durch die Einwirkzeit bestimmt. Wird diese Zeit reduziert, so

sind erheblich höhere Temperaturwerte zum Erreichen der Denaturierung nötig. Eine Beschreibung der thermischen Schädigung ist über die *Arrhenius Ratengleichung* möglich:

$$\Gamma_{\text{th}}(t) = \int_0^t A \exp\left(\frac{-\Delta E}{k_B T(t')}\right) dt' \quad (2.1)$$

Dabei ist $\Gamma_{\text{th}}(t)$ ein dimensionsloses Maß für die thermische Schädigung, angesammelt bis zur Zeit t , k_B die Boltzmann Konstante, ΔE die Grenzenergie für den Denaturierungsprozess und A ein Skalierungsfaktor. Untersuchungen zur Schädigung zeigen, dass z. B. die Haut selbst Temperaturen um 100°C für mehrere Minuten verkraftet ohne die ursprüngliche Festigkeit zu verlieren [VOG03]. Für gepulste Laserstrahlung liegt die Temperatur zur Schädigung der Gewebestruktur daher weit über 100°C . Da die Kollagenstrukturen sich durch äußeren Stress verstärken können, sind kurzzeitig Temperaturen bis 1000°C möglich, da die ECM eine sofortige Expansion des erhitzten Volumens verhindert.

2.1.3 Räumliche Energiedichteverteilung

Ein wichtiger Faktor für die Ablation von Gewebe ist die räumliche Verteilung der Energiedichte im Material. Diese Verteilung wird bestimmt durch die einfallende Strahlungsleistung Φ_0 sowie die Absorptions- und Streueigenschaften des Gewebes, wie Abbildung 2.2 verdeutlicht.

Die Absorption wird vor allem durch die elektronischen und vibronischen Eigenschaften der Biomoleküle bestimmt. Das *Lambert-Beersche Gesetz* bestimmt in nichtstreuenden Medien die optische Transmission T nach [VOG03]

$$T = \left[\frac{\Phi}{\Phi_0(1 - R_S)} \right] = e^{-\epsilon cl} = e^{-\mu_a l} \quad (2.2)$$

2. Grundlagen

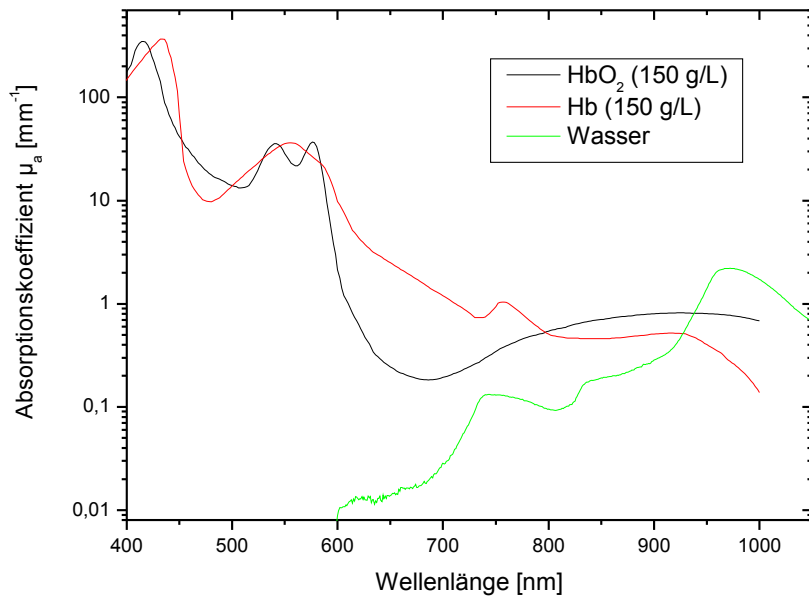


Abbildung 2.3: Verlauf der Absorption im Wellenlängenbereich zwischen 400 und 1000 nm für Wasser, Hämoglobin (Hb) und Oxyhämoglobin (HbO₂), Daten zusammengestellt aus [PRA98] und [MAT94].

schwache Wellenlängenabhängigkeit von λ^{-x} , wobei $0,4 < x < 0,5$ ist. Sind die Streukörper wesentlich kleiner, so findet elastische Rayleigh-Streuung statt. Die unter dem Winkel θ gestreute Intensität I [NIE03] ist proportional zu λ^{-4} , wobei $\theta = 0$ Vorwärtsstreuung bedeutet und die Intensität von vorwärts und rückwärts gerichtete Prozesse gleich ist. In realen biologischen Geweben findet man allerdings experimentell eine starke Vorwärtsstreuung, allerdings ist die Wellenlängenabhängigkeit auch stärker als die durch die Mie-Streuung beschriebene. Daher wurde von Henyey *et al.* [HEN41] eine Wahrscheinlichkeitsfunktion $p(\theta)$ (die *Henyey-Greenstein-Funktion*) vorgeschlagen,

$$p(\theta) = \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos\theta)^{3/2}} \quad (2.3)$$

welche die Wahrscheinlichkeit dafür angibt, daß ein Photon um den Winkel θ gestreut wird. Diese Funktion ist besser an die experimentellen Werte angepasst. Ist $p(\theta)$ von θ abhängig, spricht man von anisotroper Streuung,

2. Grundlagen

sonst von isotroper Streuung. Um dies zu beschreiben, ist ein Anisotropiefaktor g definiert:

$$g = \int_{4\pi} p(\theta) \cos\theta d\omega \quad (2.4)$$

Diese Bedingung gilt für jede Phasenfunktion, $d\omega = \sin\theta d\theta d\Phi$ ist dabei der Raumwinkel in Polarkoordinaten. Für die meisten biologischen Gewebe variiert g zwischen 0,7 und 0,99, was Streuwinkeln zwischen 8° und 45° entspricht.

Es sind also, je nach Gewebe, Streu- und Rückstreuprozesse möglich, sodass die Leistungsdichte im Gewebe nahe der Oberfläche größer als die eingestrahlte Leistungsdichte werden kann. Schematisch ist dies in Abbildung 2.4 dargestellt. In der Regel ist dieser Effekt im Bereich zwischen $450 \text{ nm} < \lambda < 1750 \text{ nm}$ zu beobachten. Unterhalb von 450 nm dominiert die Absorption der Peptitbindungen, Aminosäuren, DNS¹ und Hämoglobin, oberhalb von 1750 nm ist die Wasserabsorption dominierend. Desweiteren wird durch die Streuprozesse der Durchmesser des Laserstrahls im Gewebe vergrößert und damit vor allem im Randbereich die Leistungsdichte verringert. Somit verkleinert sich der für die Ablation effektive Strahldurchmesser und die thermische Schädigung aufgeheizter Randbereiche senkt die Präzision der Ablation.

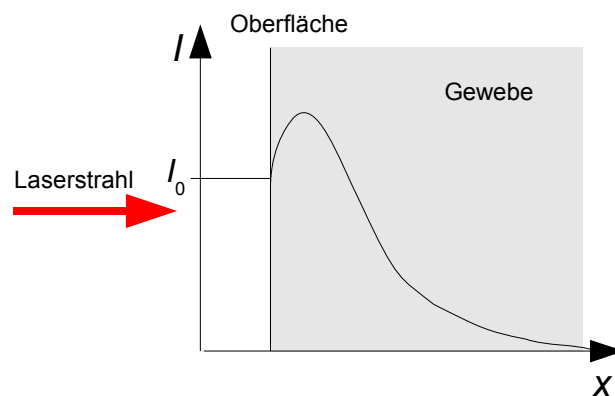


Abbildung 2.4: Intensitätsverteilung der Laserstrahlung im Gewebe durch Streu- und Rückstreuprozesse.

¹ Desoxyribonukleinsäure, Grundbaustein der Chromosome

2. Grundlagen

Da eine Erhöhung der Gewebetemperatur, wie bereits beschrieben, eine Umwandlung der Grundstrukturen und eine Schwächung der Bindungen zwischen den Wassermolekülen verursacht, verändern sich die optischen Parameter entsprechend. Die thermische Denaturierung erhöht hauptsächlich die Streuung und ist daher vor allem im sichtbaren und nahen infraroten Spektralbereich bedeutend. Durch die schwächeren Wasserstoffbrückenbindungen wird die Absorption teilweise erheblich beeinflusst und nimmt in der Regel bei steigender Temperatur ab.

Ohne photochemische Prozesse oder Phasenübergänge wird die vom Gewebe absorbierte Energie in Wärme umgewandelt und man kann die Temperaturerhöhung $\Delta T(r)$ an einem Punkt r über die absorbierte Volumenenergiedichte $\varepsilon(r)$ berechnen:

$$\Delta T(r) = \frac{\varepsilon(r)}{\rho c_v} \quad (2.5)$$

ρ ist dabei die Dichte des entsprechenden Gewebes und c_v dessen spezifische Wärmekapazität. Über thermische Diffusion wird die Wärme im Gewebe verteilt, wobei für eine örtlich präzise Ablation die Dauer des Laserpulses t_p kürzer als die Diffusionszeit t_d sein sollte. Die Bedingung für das sogenannte „thermal confinement“ ist also $t_p/t_d \leq 1$, wobei t_d von Jaques *et al.* definiert wurde als [JAC93]

$$t_d = \frac{1}{\kappa \mu_a^2} \quad (2.6)$$

$1/\mu_a$ ist dabei die Schichtdicke des durch einen Laserpuls erhitzten Volumens, κ der thermische Diffusionskoeffizient aus Wärmeleitfähigkeit Λ , Dichte ρ und c_v .

$$\kappa = \frac{\Lambda}{\rho c_v} \quad (2.7)$$

Typische Werte für t_d liegen im ns- (z. B. für Haut oder Hornhaut) und μ s-Bereich (z. B. Proteine).

2.1.4 Stress

Wenn durch intensive Laserstrahlung Gewebe sehr schnell aufgeheizt wird, entsteht unter isochoren Bedingungen thermoelastischer Stress, der sich im Gewebe ausbreitet. Durch den Grüneisenkoeffizient Γ wird der interne Stress beschrieben. Er skaliert mit der im Volumen V deponierten Energiedichte ϵ und ist definiert über

$$\Gamma = \left(\frac{\partial \sigma}{\partial \epsilon} \right)_V = \frac{\alpha}{\rho c_V \kappa_T} \quad . \quad (2.8)$$

σ beschreibt den internen Stress, α den thermischen Ausdehnungskoeffizienten, ρ die Dichte, c_v die isochore spezifische Wärmekapazität und κ_T die isotherme Kompressibilität. Analog zum „thermal confinement“ ist ein „stress confinement“ definiert. Die Bedingungen hierfür sind erfüllt, wenn die Dauer des Laserpulses kürzer ist als die Propagationszeit t_m der Stresswelle durch das erhitzte Volumen

$$t_m = \frac{1}{c_a \mu_a} \quad . \quad (2.9)$$

Kann die Stresswelle mit der Schallgeschwindigkeit im Medium c_a also während des Laserpulses nicht aus dem erhitzten Volumen austreten, so wird sie bei der anschließenden Ablation mit entfernt. Somit minimiert sich eine Schädigung des umliegenden Gewebes durch diesen Stress und die Erwärmung des bestrahlten Volumens erfolgt näherungsweise unter isochoren Bedingungen. Für den maximalen Stress σ_p innerhalb des Volumens mit der Anfangsvolumenenergiedichte ϵ_0 gilt

$$\sigma_p = A \Gamma \epsilon_0 = A \Gamma \mu_a \Phi_0 \quad . \quad (2.10)$$

Verlässt die Druckwelle das aufgeheizte Volumen während der Bestrahlung, so verteilt sich die Energie über ein größeres Volumen, es reduziert sich der Maximalstress und die Effektivität des Materialabtrags wird reduziert. Ist die Bedingung des „stress confinement“ erfüllt, hat der Skalierungsfaktor A den Wert 1 und nimmt für $t_p > t_m$ Werte kleiner als 1

2. Grundlagen

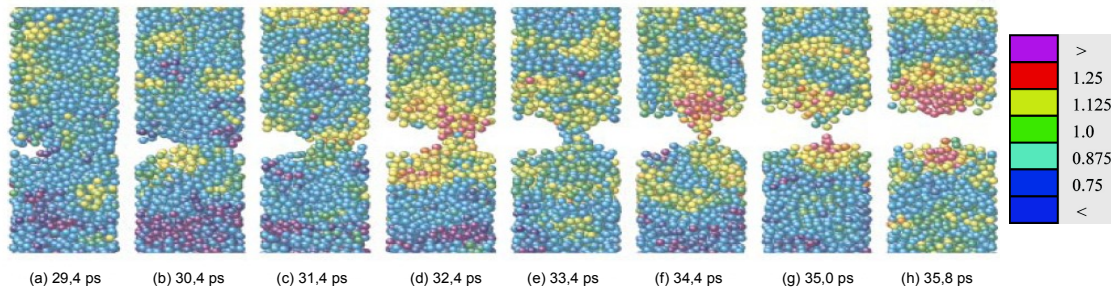


Abbildung 2.5: Fragmentierung eines simulierten Volumens (Kupfer) von $60 \times 21 \times 10 \text{ \AA}$ nach Aufheizung durch einen ps-Laserpuls. Der Farbcodiertabelle stellt die Temperatur bezogen auf die Schmelztemperatur von Kupfer dar. Der Laserpuls wird im Volumen näherungsweise isotrop absorbiert [SCH02b]

an, da in diesem Fall eine signifikante Ausdehnung des erhitzten Volumens stattfindet und umgebendes Gewebe geschädigt werden kann [VOG03].

Durch die starke Variation des thermischen Ausdehnungskoeffizienten (vor allem bei Wasser) variiert auch der Grüneisenkoeffizient und damit der im Material erzeugte Stress mit der Temperatur.

Für ps-Pulse und Kupfer wurden diese Stressauswirkungen in der Arbeit von Schäfer [SCH02b] simuliert. Es entstehen unterhalb der Oberfläche Kavitäten die eine Ablösung größerer Partikel bedingen, wie in Abbildung 2.5 dargestellt ist. Zwar lassen sich diese Ergebnisse für Metalle nicht direkt auf biologische Materialien übertragen, es zeigt sich jedoch in vielen Fällen – beispielsweise bei Haut oder Hornhaut – ein ähnliches Verhalten [VOG03]. So tritt eine solche Fragmentierung vor allem bei Geweben auf, die eine starke ECM besitzen und so durch eine verhinderte Verdampfung bzw. Ablation überhöhte Temperaturen innerhalb des Gewebes ermöglichen.

Während das Aufheizen des Materials lediglich Druckstress erzeugt, treten entgegengesetzte Zugkomponenten erst nach Reflektion der Welle an einer Grenzfläche zu einem Medium mit geringerer akustischer Impedanz auf. Ein weiterer Ursprung für Zugstress ist die räumliche Begrenzung des aufgeheizten und sich ausdehnenden Gebietes in drei Dimensionen. Die Erhaltung des Gesamtimpulses verlangt, dass der von dem aufgeheizten Areal ausgehende Stress sowohl Druck- als auch Zugkomponenten (bzw. Druckkomponenten mit entgegengesetzter Richtung) enthält, das Integral

über die Zeit verschwindet somit. Wenn also eine Druckwelle radial aus dem Gebiet herausläuft, muss sich im aufgeheizten Volumen auch ein Zugstress ausbilden. So können vor allem in flüssigen Medien Kavitäten entstehen. Der Effekt ist besonders ausgeprägt wenn der Strahldurchmesser des Anregungslichtes in der Größenordnung der Eindringtiefe liegt. Dieser Prozess kann bereits Materialablösung und Ablation großer Fragmente hervorrufen.

2.1.5 Phasenübergänge

Phasenübergänge – bei wasserhaltigen Geweben vor allem die Vaporisation (Verdampfung) – spielen für die meisten Ablationsprozesse eine entscheidende Rolle und bestimmen zum Teil deren Effizienz und Präzision.

Normale Oberflächenverdampfung beschreibt den Prozess des thermodynamischen Ausgleichs einer aufgeheizten Flüssigkeit und deren Umgebung, es stellt sich ein entsprechender Dampfdruck ein. Dieser Prozess ist an keine bestimmte Temperatur gebunden. Bei schnellem Aufheizen bedingt dies jedoch eine hohe Abdampftrate von Molekülen aus dem Volumen, was wiederum einen hohen Rückstoßimpuls und somit eine signifikante Druckerhöhung im verbleibendem Gewebe verursacht. Aufgrund dieser Erhöhung kann sich ein Ungleichgewicht zwischen flüssiger und fester Phase einstellen und es kommt zu einer Überhitzung des Materials. Dieser Prozess erhöht auch die Temperatur, bei welcher normales Sieden einsetzt. Als Sieden wird das Entstehen von Gasblasen ab einer bestimmten Temperatur bezeichnet, die an sogenannten Nukleationskeimen (z. B. im Wasser gelöstes Gas oder makroskopische Unreinheiten) wachsen, bei Wasser und Atmosphärendruck liegt die Temperatur bei 100°C. Es wird also ein Teil des Wassers verdampft und je nach Blasenradius und Umgebungstemperatur können diese Kavitäten weiter wachsen und an die Oberfläche gelangen oder wieder kollabieren. Sowohl die Blasenentstehung als auch deren Diffusion an die Oberfläche sind durch die

2. Grundlagen

Präsenz einer ECM behindert oder unterdrückt und so kann es zu stark überhitztem Gewebe mit Temperaturen weit über 100°C kommen.

Ist die Energiedepositionsrates durch die Laserstrahlung jedoch höher als die Energieumwandlung für Verdampfung und Sieden, so kann eine metastabile Flüssigkeit entstehen. Bei einer kritischen Grenztemperatur relaxiert diese spontan in einen thermodynamisch ausgeglichenen Zustand, was eine explosionsartige Verdampfung zur Folge hat. Diese Umwandlung der Phase hat im Gegensatz zur normalen Verdampfung keine Aktivierungsenergie und somit muss keine Energiebarriere überwunden werden. Es entstehen bei einer gleichmäßig aufgeheizten Flüssigkeit auch keine lokalen Gasbereiche sondern der Prozess findet im gesamten Volumen statt. Die Untersuchung dieser Grenztemperatur für Wasser ist Gegenstand aktueller Forschung, theoretische Abschätzungen liegen bei $T_{kr} = 305^\circ\text{C}$ [SKR88]. Vogel *et al.* [VOG03] zeigt, dass, unter Berücksichtigung der Temperaturabhängigkeit der Wärmekapazität von überhitztem Wasser, zum Erreichen dieser Grenztemperatur eine Energie von 1,27 kJ/g aufgewendet werden muss. Dies entspricht aber nur etwa 50 % der Energie, die nötig wäre, um das gesamte bestrahlte Volumen in die Gasphase umzuwandeln. Bei Ablation durch diese Verdampfungs-explosion (phase explosion) müssen deshalb große Teile des Wassers in Tropfenform ausgeworfen werden.

Für dünne Ar-Filme auf einer Metalloberfläche wurde die atomare Dynamik dieses „explosive boiling“ von Gu *et al.* [GUX05] simuliert. Dabei werden dünne Filme bis sieben Monolagen komplett in ein Gemisch von Atomen und Clustern aufgelöst, bei größeren Schichten werden nur Ebenen nahe der Substratoberfläche vaporisiert und lösen das obere Material ab. Um von diesen Modellen jedoch Rückschlüsse auf biologische Systeme ziehen zu können, müsste der komplexere Aufbau und vor allem die ECM berücksichtigt werden, was zur Zeit aufgrund zu geringer Rechenleistung der Computersysteme noch nicht möglich ist.

Durch die Anwesenheit einer ECM werden, wie beschrieben, Umwandlungsprozesse unterdrückt und es baut sich ein Druck auf, der sich explosionsartig entlädt sobald die Belastbarkeitsgrenze der ECM erreicht

ist. Explosive Ablation findet somit unabhängig von der Energiedepositionsrates, also der Laserpulsdauer, in Matrixgeweben statt. Eine zuverlässige Beschreibung dieser Vorgänge ist jedoch schwierig, da z. B. die Kollagenstrukturen einerseits durch die erhöhte Temperatur denaturiert und damit geschwächt sind, andererseits jedoch durch den induzierten Stress zusätzlich gestärkt werden. So unterscheidet sich die effektive Schädigungsgrenze von den Werten, die bei Körpertemperatur und ohne Stressbelastung gemessen werden.

Ein weiterer Faktor, der bei Ablation eine Rolle spielen kann, ist die photochemische Wechselwirkung, also eine Anregung, Veränderung oder Zersetzung der chemischen Gewebekomponenten. Sie kann zum einen zur Zerstörung der chemischen Bindungen durch Anregung der Moleküle und damit zu Ablation führen, zum anderen können die entstandenen Reaktionsprodukte als zusätzliche Nukleationskeime dienen. Dies würde eine Herabsetzung der kritischen Grenztemperatur für die Phasenexplosion bedingen. Die Effekte der photochemischen Wechselwirkung treten allerdings erst bei hohen Photonenenergien, also kurzen Wellenlängen in den Vordergrund. Als Grenze kann hier der UV-Bereich unterhalb von 250 nm angegeben werden, oberhalb dieser Wellenlänge kann der photochemische Einfluss vernachlässigt werden [VOG03].

2.1.6 Ablationswolke und Auswurfpartikel

Die in der vorhergehenden Kapiteln beschriebenen Mechanismen verursachen also einen Materialauswurf aus dem Gewebe, die Ablation. Es entsteht eine Ablationswolke aus einem Gemisch der Ablationsprodukte wie Wasserdampf, mikroskopische Partikel sowie zusammenhängende Gewebefragmente. Dieser Partikelaustritt senkrecht zur Oberfläche überträgt aufgrund der Impulserhaltung einen Rückstoß auf das verbleibende Material und kann so weiteren Materialauswurf induzieren. Dieser Entstehung und Ausbreitung der Wolke in die umgebende Luft geht

2. Grundlagen

bei hohen Energiedichten eine Schockwelle voraus, die sich durch die lokal stark erhitzte Umgebungsluft direkt an der Oberfläche halbkugelförmig ausbildet.

Bei diesen Prozessen werden Partikelaustrifgeschwindigkeiten von 500 bis 5000 m/s erreicht, die Geschwindigkeiten der Schockwelle liegen bei 2000 bis 4000 m/s, jeweils skalierend mit der applizierten Energiedichte. Während diese Aussagen vor allem für ns-Pulse gelten, bei denen die Ablation und meist auch die Schockwelle erst nach Beenden des Pulses auftritt, müssen für Pulsdauern im μ s-Bereich zusätzliche Faktoren berücksichtigt werden. Die Energiedepositionsratesrate ist dabei in der Regel nicht hoch genug, um ein überkritisches Erhitzen oder eine direkte thermische Auflösung der ECM zu verursachen. Hier tritt zunächst eine Schockwelle durch die erhitzte Luft an der Gewebeoberfläche auf, gefolgt von einer Expansion des Wasserdampfes und der anschließenden Partikelablation. Jedes dieser Ereignisse induziert durch sein Rückstoßmoment eine Schockwelle im Gewebe und kann so dokumentiert werden. Die Ablation unterscheidet sich zwischen μ s und ns-Pulsen hauptsächlich in der Zeitskala der Ereignisse.

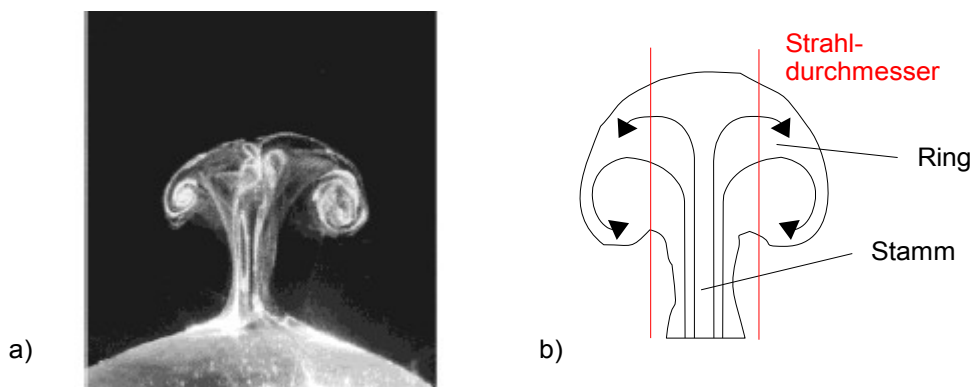


Abbildung 2.6: Beispielhafte Darstellung einer Ablationswolke (a) bei Eximer-Laserablation an Plexiglas (PMMA) [NOA97] und (b) schematische Darstellung.

Dies bedingt, dass die Ablationsprodukte sich noch während des Laserpulses im Strahlengang befinden und die Ablation durch Absorption und Streuung des Laserlichtes beeinflussen können. In der Entwicklung der Ablationswolke bildet sich eine pilzförmige Struktur (dargestellt in Abbil-

2. Grundlagen

dung 2.6 für PMMA¹-Ablation), wie sie auch bei Explosionen in anderen Größenordnungen beobachtet wird. Der Stamm senkrecht zur Materialoberfläche ist etwas schmaler als der Bestahlungsdurchmesser, was sich über die auftretenden Druckunterschiede erklärt. Da nach Bernoulli die Summe der dynamischen und statischen Drücke konstant sein muss

$$p + \frac{\rho}{2} v^2 = p_0 = \text{konstant} \quad , \quad (2.11)$$

entsteht durch die hohe Auswurfgeschwindigkeit des Materials ein Unterdruck im Inneren und zieht den Stamm somit zusammen. Die ringförmige Struktur am oberen Teil der Ablationswolke entsteht durch die Reibung zwischen Auswurfmaterial und umgebendem Gas als Rayleigh-Taylor Instabilität. Die Form dieses Materialflusses verursacht eine Redeposition von Ablationsprodukten in der Umgebung der bestrahlten Fläche.

2.1.7 Rückstoßimpuls

Die erwähnten Rückstoßimpulse auf das verbleibende Gewebe haben unterschiedliche Auswirkungen. Sie können vor allem bei flüssigen Medien oder Geweben mit schwacher ECM zusätzliches Material auswerfen, das von der Kratergrundfläche an die Seiten und dann zur Oberfläche gepresst wird. Bei festeren Geweben findet zwar kein zusätzlicher Materialauswurf statt, es können aber erhebliche Rupturen und kollaterale Schäden an den Ablationsrändern entstehen, da biologische Gewebe in der Regel zwar sehr resistent gegen Druck und Zugkräfte nicht aber gegenüber Scherkräften sind.

¹ Polymethylmethacrylat, Handelsname „Plexiglas“ (Fa. Röhm)

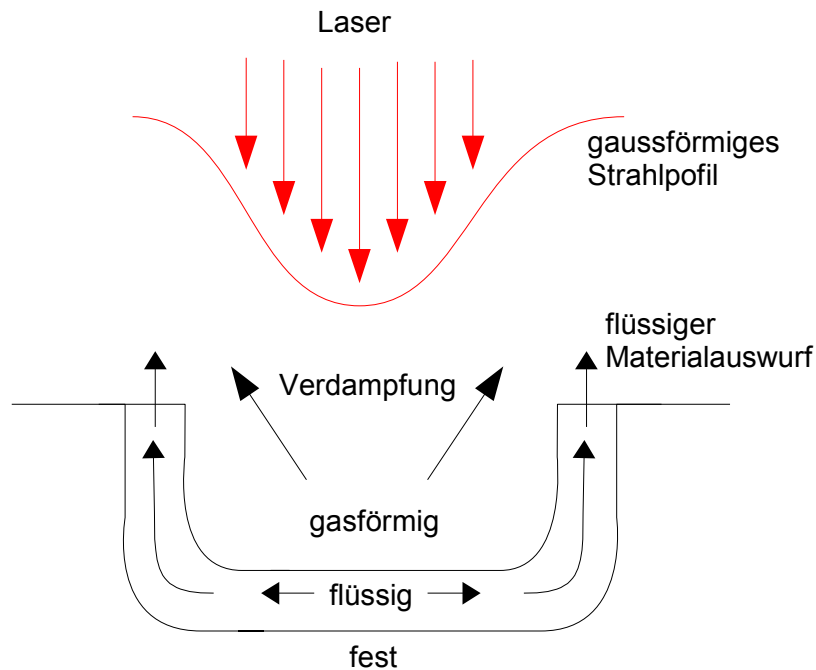


Abbildung 2.7: Seitlicher Materialauswurf, verursacht durch den Rückstoß des verdampften oder ablatierten Materials.

Ein anderes Risiko stellen die durch das Gewebe laufenden Druckfronten dar, die bei Reflektion an Medien mit geringerer akustischer Impedanz wieder zu erheblichen Zugkräften führen können. Druckwerte reichen, abhängig von Material, Bestrahlungsintensität und Pulsdauer, von einigen MPa bis hin zu einigen hundert MPa [VOG03].

2.1.8 Theoretische Beschreibung des Ablationsvorgangs

Zur makroskopischen Beschreibung des gesamten Ablationsvorgangs an biologischen Geweben wurden zahlreiche theoretische Modelle entwickelt. Grundlegend sind hier vor allem das „Steady-state“ und das „Blow-off“ Modell. Sie unterscheiden sich im wesentlichen in der Annahme, ob die Ablation bereits während des Laserpulses beginnt oder erst nach dessen

Ende. Bei letzterem wird ein Lambert-Beersches Absorptionsverhalten angenommen, der Beginn der Ablation erfolgt nach dem Ende des Laserpulses und setzt eine Grenzbestrahlungsstärke voraus. Weiterhin wird ein thermischer Einschluss der deponierten Wärme vorausgesetzt (siehe Kapitel 2.1.3). Beim „Steady-state“ Modell dagegen startet die Ablation kurz nach dem Beginn des Laserpulses und setzt eine bestimmte Energie pro Einheitsvolumen (Ablationsenthalpie [J/g]) des Gewebes zur Ablation voraus. Ähnlich wie beim „Blow-off“ Modell wird auch hier einmalig eine Grenzenergie-dichte zum Starten des Vorgangs benötigt. Danach findet man allerdings ein lineares Verhalten von Kratertiefe und eingestrahelter Leistungsdichte, unabhängig von der Eindringtiefe $1/\mu_a$ der Strahlung in das Gewebe. Die Anwendungsbereiche dieser Modelle sind immer noch recht umstritten, da der Bereich von möglichen Intensitäten und Pulsdauern sehr groß ist. Auch eine Zusammenführung der Modelle liefert nur bedingt befriedigende Ergebnisse [HIB96]. Moleküldynamische Simulationen sind dagegen nur für zeitlich begrenzte Bereiche realisierbar, da die Berechnungen an die Grenzen der Computerkapazität stoßen. Desweiteren kann die Biodiversität¹ und die komplexe Zusammensetzung vieler Gewebe nur schwer berücksichtigt werden.

2.1.9 Plasmen

Ein weiterer Effekt, der hier ebenfalls berücksichtigt werden muss, ist die Entstehung eines Plasmas durch Ionisation des Materials bei sehr hohen Leistungsdichten. Während für Pulslängen im μs und ns -Bereich vor allem im Material Plasmen entstehen können, die sich räumlich bis an die Probenoberfläche und in die umgebende Atmosphäre ausbreiten können, ist die Entstehung eines Plasmas für ps und fs -Pulse auch schon in der Atmosphäre vor der Probe möglich. Die Plasmenentstehung ist deshalb so bedeutend, da das Plasma einen wesentlichen Teil der Laserleistung absor-

¹ Artenvielfalt von Flora und Fauna

2. Grundlagen

bieren und dadurch die Ablationseffizienz herabsetzen kann. Natürlich kann dieser Effekt auch zum Vorteil eingesetzt werden, um z. B. in normalerweise für die Wellenlänge transparenten Medien über die Absorption im Plasma Energie zu deponieren. Ein Hauptanwendungsgebiet ist hier die Ophthalmologie: es werden durch gezielte Fokussierung der Strahlung Plasmen in der Hornhaut, der Linse oder im Glaskörpergewebe erzeugt, die eine Emulsifikation oder ein Abtragen des Materials ermöglichen.

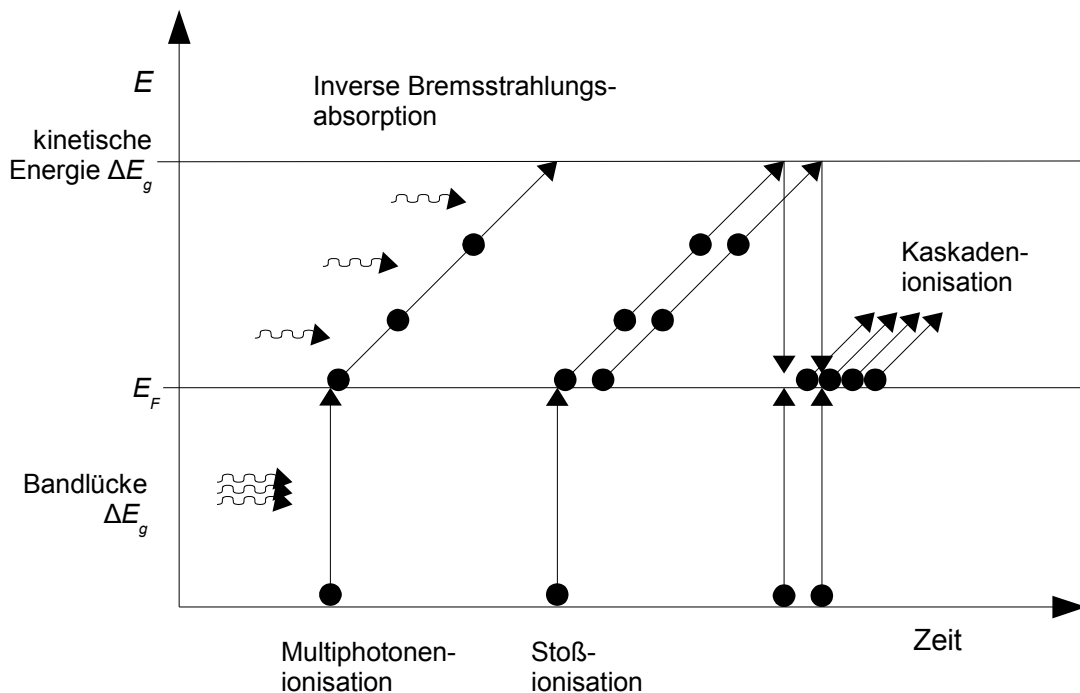


Abbildung 2.8: Absorptionsverlauf zur Erzeugung freier Elektronen zur Kaskadenionisation nach [VOG02] und [VOG03].

Bei der Entstehung des Plasmas in Isolatoren (viele biologische Gewebe kann man als solche betrachten) werden zunächst freie Elektronen erzeugt, je nach Material und Wellenlänge des Laserlichtes durch Ein- oder Mehrphotonenionisation. In reinem Wasser z. B. müssen mehrere Photonen zugleich mit einem gebundenen Elektron wechselwirken, die Ionisationsrate ist proportional zu I^k , wobei I die Laserintensität und k die Anzahl der notwendigen Photonen ist, die von der jeweiligen Photonenenergie abhängt. Liegen – wie bei leitenden Materialien – bereits zu Anfang frei im Volumen bewegliche Elektronen vor, kann der folgende Pro-

2. Grundlagen

zess sofort beginnen. Die erzeugten Elektronen können nun von Photonen über den nichtresonanten Prozess der inversen Bremsstrahlungsabsorption (IBA) weiter Energie gewinnen. Dabei sind Stöße mit Partikeln wie Ionen oder anderen Atomkernen nötig, um Energie und Impulserhaltung zu erfüllen. Hat ein Elektron über aufeinanderfolgende IBA-Prozesse genügend Energie erhalten, um die Bandlücke ΔE zu überwinden, kann es durch Stoßionisation ein weiteres freies Elektron erzeugen. Durch diesen Kaskadenprozess, dargestellt in Abbildung 2.8, wächst die Zahl der freien Ladungsträger rapide an. Die Zeitskala für eine Multiphotonenionisation liegt bei einigen fs, die Kaskadenionisation dagegen dauert erheblich länger. Beispielsweise müssen bei einer Bandlücke von $\Delta E = 6,5$ eV und einer Photonenenergie bei 800 nm von 1,56 eV mindestens fünf Absorptionsprozesse stattfinden, damit das Elektron genügend Energie hat. Da für die IBA Stöße mit schwereren Partnern nötig sind und die freie Weglänge in fester Materie mit einer Zeit zwischen zwei Stößen von etwa 1 fs abgeschätzt werden kann [NOA99] [KEN95], dauert eine Verdopplung der Anzahl der freien Elektronen mindestens 5 fs. Dies erklärt, warum Plasmen hauptsächlich bei intensiven ps und fs-Pulsen auftreten.

Als Abschätzung für die Elektronendichte ρ_e kann man Ratengleichungen, basierend auf dem Drude-Modell, ansetzen

$$\frac{\partial \rho_e}{\partial t} = \eta_{\text{mp}} + \eta_{\text{kask}} \rho_e - \mathcal{G} \rho_e - \eta_{\text{rek}} \rho_e^2 \quad (2.12)$$

Die ersten beiden Terme auf der rechten Seite von Formel (2.12) beschreiben die Entstehung freier Elektronen durch Multiphotonenionisation und Kaskadenprozesse. Die beiden letzten Faktoren berücksichtigen die Diffusion von Elektronen aus dem Fokus und Verluste durch Rekombination. Typische Dichten sind dabei z. B. für Wasser $\rho_{\text{krit}} = 10^{20}$ cm⁻³ bei ns-Pulsen ($I_{\text{krit}} \sim 10^{10}$ W/cm²) und $\rho_{\text{krit}} = 10^{21}$ cm⁻³ bei ps ($I_{\text{krit}} \sim 10^{11}$ W/cm²) und fs-Pulsen ($I_{\text{krit}} \sim 10^{13}$ W/cm²) [NOA99]. Die kritische Elektronendichte skaliert nicht direkt mit der reziproken Laserpulsdauer, da für ns-Pulse Rekombinationseffekte berücksichtigt werden müssen, die bei kürzeren Pulsdauern vernachlässigbar sind. Weitere theoretische Rechnungen zur

2. Grundlagen

Elektronendynamik und Energieverteilung nach fs-Anregung finden sich in den Arbeiten von Rethfeld *et al.* [RET02] [RET04b]. Dabei werden vor allem die Multiphotonenabsorption und die Kaskadenionisation als Prozesse zur Plasmenentstehung analysiert. Während für Pulslängen im fs-Bereich die Multiphotonenionisation der maßgebliche Prozess ist, tritt bei ps-Pulsen die Stoßionisation durch hochenergetische Elektronen in den Vordergrund.

Zu Beginn ist das Plasma auf die Region des Fokus lokalisiert. Übersteigt die Pulsenergie in einem transparenten Medium jedoch die Grenzenergie, die für die Plasmaentstehung nötig ist, so kann es sich in Gegenrichtung zum Laserstrahl weiter ausbreiten. Während dies vor allem für Pulsdauern im ns-Bereich gilt, wird für fs-Pulse auch eine Plasmaentstehung schon vor dem Fokus und ein späteres Ausbreiten zum Fokus hin beobachtet. Als Abschätzung für die maximale Plasmalänge z_{\max} kann man

$$z_{\max} = z_R \sqrt{\beta - 1} \quad (2.13)$$

ansetzen [DOC88], wobei z_R die Rayleighlänge ist und β das Verhältnis zwischen dem Maximum der Laserintensität und der Grenzintensität für Plasmaentstehung, also I/I_{gr} ist. Durch diese Ausbreitung schirmt das Plasma den Laserstrahl ab und verhindert so eine weitere Energiedeposition im Material.

Zwar beobachtet man auch für nicht transparente Medien eine Plasmaentstehung, allerdings findet diese zunächst nur im Gewebe statt und erstreckt sich wegen der höheren Ionisationsgrenze der Luft nicht in die umgebende Atmosphäre. Erst später wird die Luft an der Grenzfläche zum Gewebe durch die aufgeheizten Elektronen, die das Material verlassen, ionisiert und es entsteht ein federförmiges Plasma. Dieses entsteht für fs-Pulse erst nach Pulsende und hat daher keinen abschirmenden Einfluss mehr auf die Energiedeposition im Gewebe.

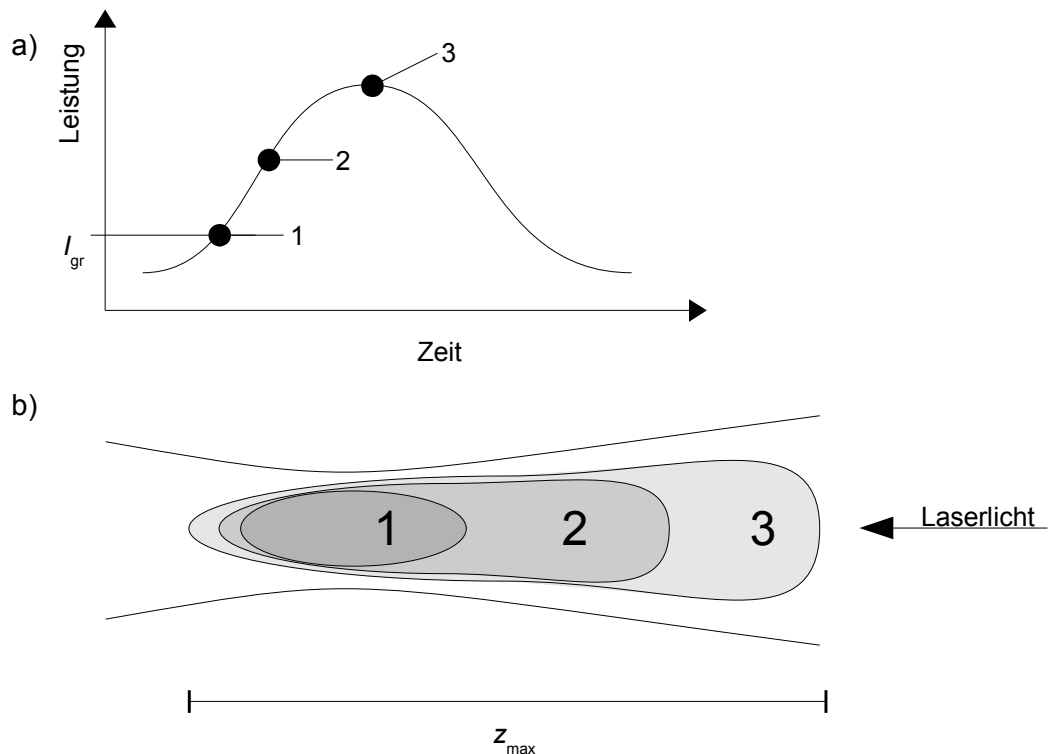


Abbildung 2.9: Zeitliche Entwicklung (a) der Laserleistung und (b) des Plasmas im Laserfokus ohne Target, nach [VOG03].

Zusätzlich erschwert wird die Beschreibung der Plasmenentstehung durch die nichtlineare Variation des Brechungsindex mit der Strahlungsintensität. Diese Variation bedingt eine Phasenmodulation der Wellenfront des Lichtes, abhängig von der Intensitätsverteilung im Strahlquerschnitt. Je nach Vorzeichen des Index findet eine sogenannte Selbstfokussierung oder -defokussierung statt. Durch den Fokussierungseffekt können unter Umständen Plasmen entstehen, auch wenn die kritische Leistungsdichte des einfallenden Strahls für die Ionisierungsprozesse noch nicht erreicht ist.

Die Energieübertragung vom Plasma in das Gewebe geschieht hauptsächlich via Elektron-Phonon Wechselwirkung, die auf einer Zeitskala von einigen Pikosekunden stattfindet. Phonon-Phonon-Wechselwirkung verteilt danach die Energie im Gewebe und es kommt zu den vorher beschriebenen Prozessen. Eine Abschirmung des Laserstrahls durch ein Plasma in der an die Probenoberfläche angrenzenden Atmosphäre findet allerdings nur für längere Pulse im ps-Bereich statt. Die Dauer von fs-Pulsen ist zu kurz, um davon beeinflusst zu werden.

2.2 Biologische Grundlagen

2.2.1 Die Lunge

Die Lunge dient dem Körper zum Gasaustausch des Blutes, sie gehört zu den größten Organen und ist komplex in ihrem Aufbau. Sie hat im Gegensatz zu den meisten anderen Organen keine eigene, feste Form, sondern

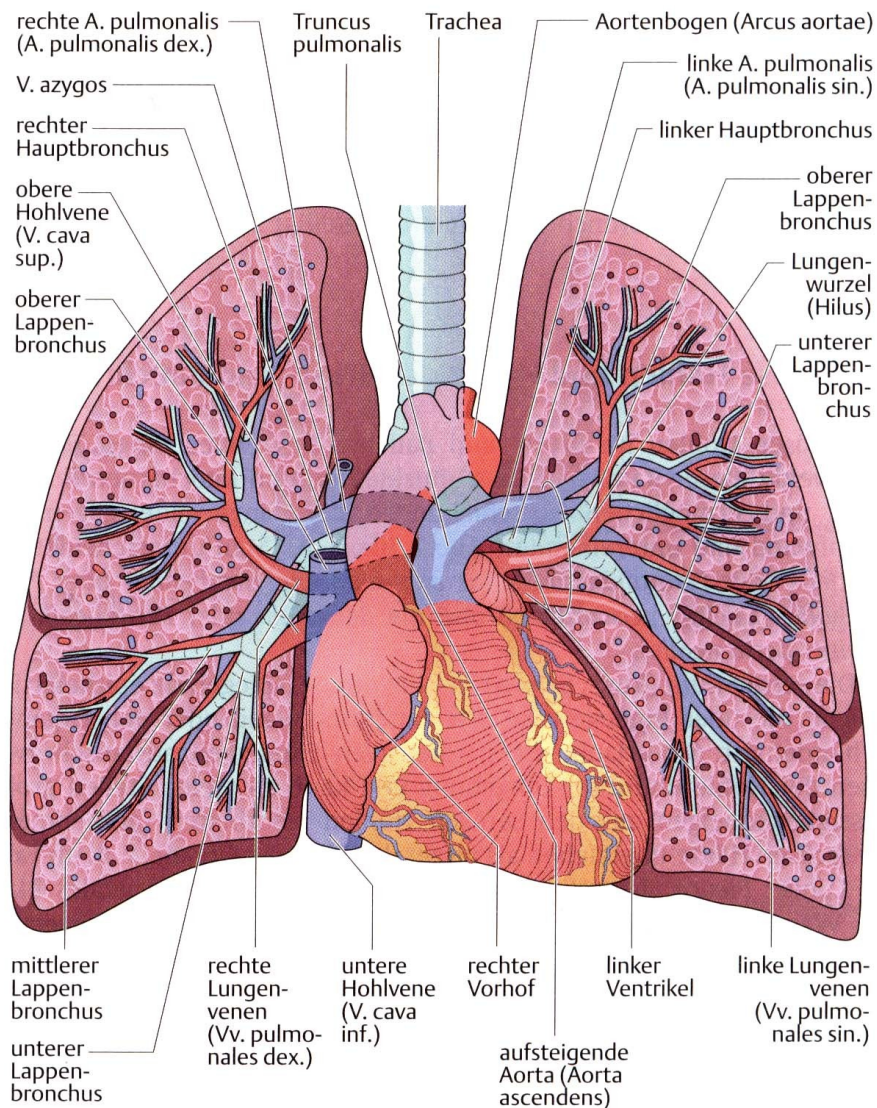


Abbildung 2.10: Übersicht über der Herz-Lungen Block mit seiner Gefäßversorgung [FAL99].

2. Grundlagen

füllt den Raum zwischen Brustkorb, Zwerchfell und Mittelfellraum aus. Die umgebenden Organe wie Herz, Speiseröhre (Oesophagus), Blutgefäße, Thymus (Bries) und Lymphknoten drücken sich in die Lungenoberfläche ein. Diese ist mit Ausnahme des „Hilus“, der Eintrittsstelle der Hauptbronchen und der versorgenden Blutgefäße, von einer dünnen, glatten Haut, dem Lungenfell (Pleura) umgeben. Es sorgt für ein Gleiten der Lunge am Brustraum und ermöglicht so das Atmen. Beim Einatmen wird entweder der Brustkorb in den unteren Bereichen ausgedehnt oder das Zwerchfell senkt sich nach unten. In beiden Fällen folgt die Lunge durch den Unterdruck zwischen Pleura und Brustkorb den Bewegungen und wird ausgedehnt. Dadurch strömt Luft über die Luftröhre (Trachea) und die von der Teilungsstelle (Bifurkation) ausgehenden Hautbronchen, über viele Lappen- und Segmentverzweigungen (Bronchiolen) bis in die Lungenbläschen (Alveolen). Eine schematische Übersicht über den Herz-Lungen Block ist in Abbildung 2.10 gegeben. Der verzweigte Aufbau der Lunge in ca. 300 Millionen rundliche Alveolen mit je etwa 0,2 mm Durchmesser, dargestellt in Abbildung 2.11, dient der Flächenmaximierung (bei einem erwachsenen Menschen im Durchschnitt 60-90 m²), an der ein Gasaustausch zwischen Blut und Luft stattfindet. Diese Tatsache bedingt die sehr geringe Dichte des Lungengewebes von 0,15-0,7 g/cm³ und führt zu einer hohen Schrumpfungstendenz bei Temperaturerhöhung. Nimmt man einen Alveolarradius von 0,1 mm an, so erhält man ein Volumen $V_{\text{Alv}} = 4,2 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^3$. Bei durchschnittlich $3,6 \cdot 10^8$ Lungenbläschen und einem Lungenvolumen von $2,9 \cdot 10^3 \text{ cm}^3$ [KUN00] ergibt sich eine Alveolendichte von $1,2 \cdot 10^5 \text{ Alv./cm}^3$. Für 1 cm³ Lungengewebe errechnet man daher ein Luftvolumen von 0,52 cm³, das Gewebe kann also etwa um die Hälfte schrumpfen.

Der Wassergehalt liegt insgesamt bei 80%, vornehmlich bedingt durch die hohe Durchblutung. Die feinsten Kapillargefäße im Alveolarbereich haben dabei einen Durchmesser von etwa 10 µm. [ROL03]

Der Aufbau in zwei linke bzw. drei rechte Lappen und jeweils wieder in 8 - 10 funktionell eigenständige Segmente (siehe Abbildung 2.12) erlaubt ein chirurgisches Entfernen einzelner Lappen oder Segmente [LIP89]

2. Grundlagen

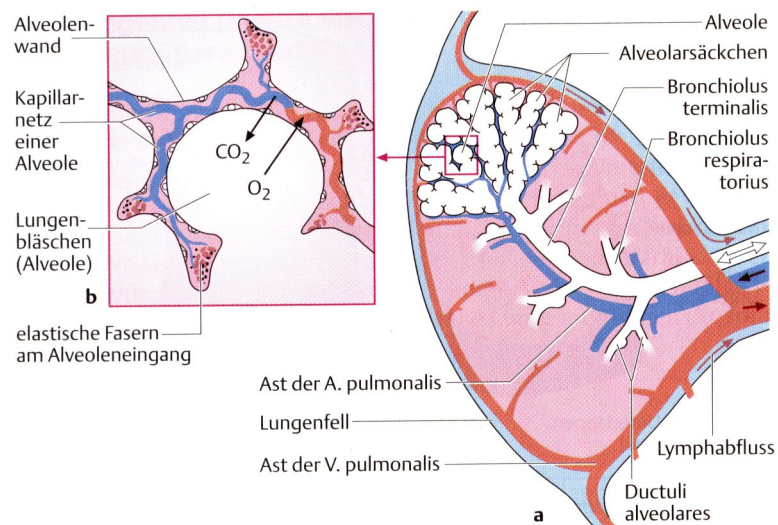


Abbildung 2.11: Lungenalveolen mit Blutversorgung [FAL99].

[FAL99]. So ist auch eine segmentelle Durchblutung einzelner entnommener Teile der Lunge möglich.

Wird daher ein Tumorbefall der Lunge diagnostiziert, so ist oft ein Entfernen großer Areale notwendig, bei Gefahr von gebildeten Metastasen sogar ganzer Lungenflügel. Hauptproblem bei der Entfernung kleinerer Bereiche ist dabei die Anforderung an die Operationsmethode, einen luft- und blutdichten Verschluss des Lungenareals nach innen und außen zu gewährleisten.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Schweinelungen unterscheiden sich in Aufbau und Funktion nicht wesentlich von ihrem menschlichen Pendant. Für die Versuche von Vorteil ist die Einteilung in mehrere Segmente und die Ausbildung größerer Bronchiolen bis in die Randbereiche der Lunge. So stehen zum einen auch bei teilweise schlechter Durchblutung, z. B. durch eine Thrombose¹, noch genügend Segmente zur Untersuchung zur Verfügung. Zum anderen begünstigen die vergrößerten Bronchiolen endoskopische Untersuchungen der äußeren Lungenbereiche. Durch den beschriebenen, sehr inhomogenen Aufbau des Lungengewebes findet man in der Literatur einen Anisotropiefaktor (Formel)) von $g = 0,75$ für 635 nm [NIE03], was im Vergleich zu Blut mit

¹ Gefäßverschluss durch ein Blutgerinnsel

2. Grundlagen

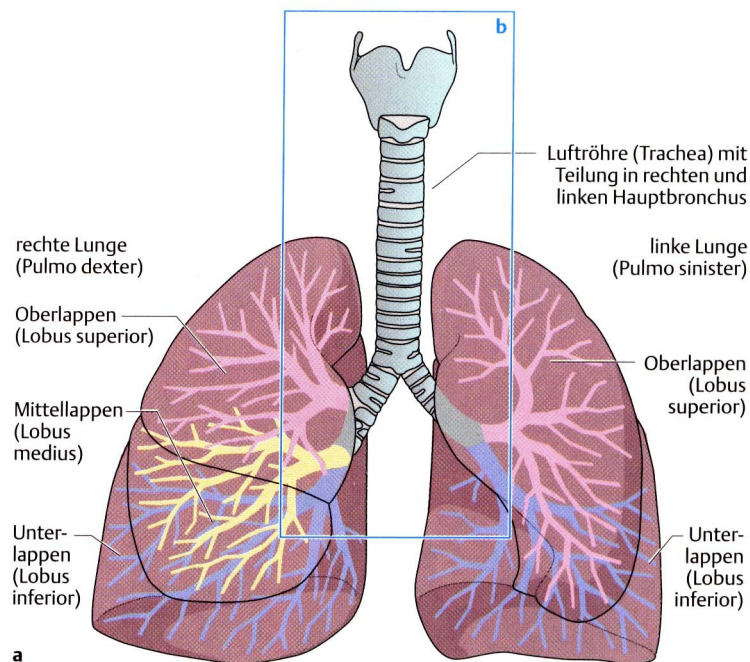


Abbildung 2.12: Einteilung der Lunge in einzelne Lappen [FAL99].

$g = 0,99$ [NIE03] einen großen Streuanteil in seitliche Randgebiete bedeutet. Man findet daher eine sehr hohe Abschwächung des Lichts durch Streuung und nur zu einem geringen Teil durch Absorption. Der Abschwächungskoeffizient ist also $\mu_g = \mu_a + \mu_s$, wobei μ_s die Abschwächung durch Streuung darstellt. Für Lungengewebe wurde bei 635 nm $\mu_s = 324 \text{ cm}^{-1}$ und $\mu_a = 8,1 \text{ cm}^{-1}$ bestimmt [NIE03]. Für die Wellenlängenbereich von 800 und 950 nm existieren keine Literaturwerte, allerdings nehmen die Werte von μ_s bei Blut und Aortagewebe stark mit steigender Wellenlänge ab (für Blut: $\mu_s = 1413 \text{ cm}^{-1}$ bei 685 nm und $\mu_s = 505 \text{ cm}^{-1}$ bei 960 nm), bei etwa gleichbleibendem μ_a [NIE03]. Es wird daher für die Wellenlängen um 900 nm ein Wert von $\mu_s = 116 \text{ cm}^{-1}$ abgeschätzt (Korrekturfaktor $\mu_{s960} / \mu_{s685} = 0,36$). Als gesamter Abschwächungskoeffizient ergibt sich $\mu_g = 124 \text{ cm}^{-1}$.

2.2.2 Das Ohr

Das menschliche Ohr beinhaltet eines der filigransten aufgebauten mechanischen Organe des Körpers: den Verstärkungsapparat im Mittelohr. Grundsätzlich ist der Hörapparat in drei Bereiche unterteilt: das äußere Ohr als Schalltrichter aus Ohrmuschel und Gehörgang, das Mittelohr mit einem mechanischen Hebelmechanismus zur Impedanzanpassung an das Innenohr, ein mit Flüssigkeit gefüllter Schneckengang (Cochlea) mit den Haarzellen als eigentliche Sinnesorgane.

Die Impedanzanpassung ist notwendig, da die Luft als schallübertragendes Medium einen erheblich kleineren Wellenwiderstand als das Wasser in der

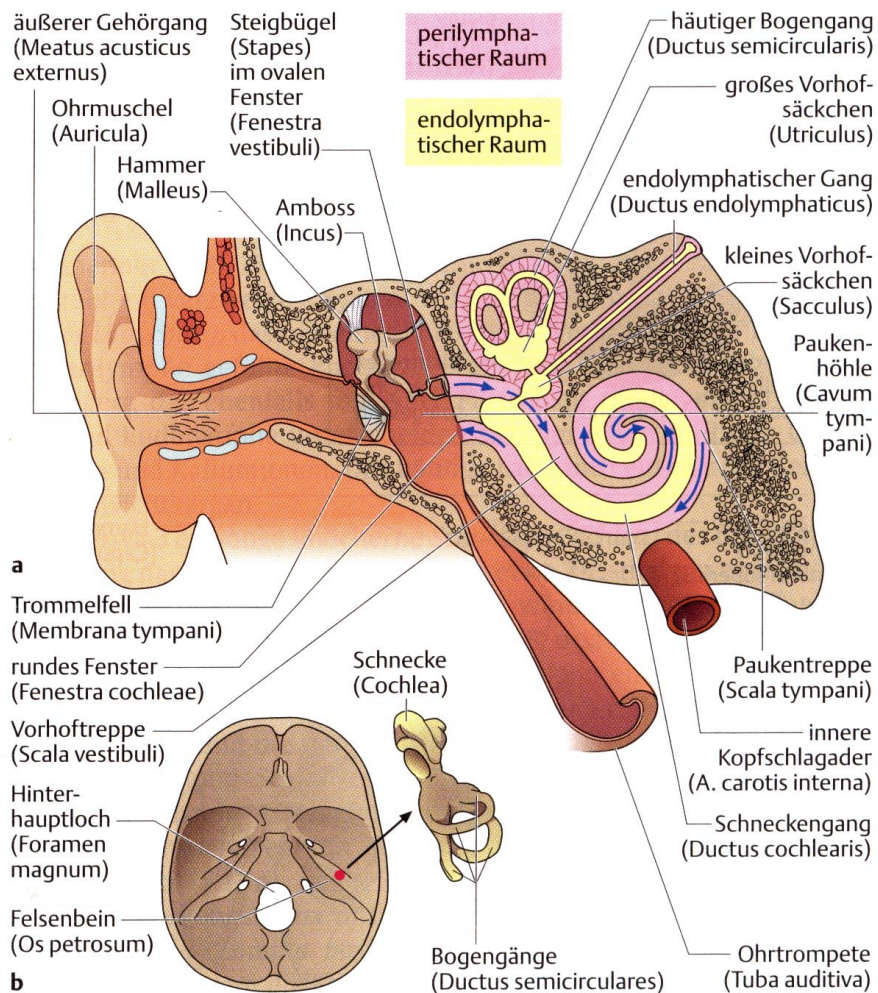


Abbildung 2.13: Aufbau des Hörapparates in Außen-, Mittel- und Innenohr [FAL99].

2. Grundlagen

Cochlea hat. Ohne Anpassung würde ein Verlust von etwa 70 dB entstehen. Die Verstärkung wird über das im Vergleich zum ovalen Fenster der Cochlea (ca. $2 \times 4 \text{ mm}^2$) größeren Trommelfell (Gesamtfläche etwa $8 \times 10 \text{ mm}^2$, mit dem Hammerstiel verbundene, schallübertragende Fläche $A = 55 \text{ mm}^2$) erreicht [KUN00]. Die beiden sind über das Hammer-Amboss-Steigbügel Knochensystem gekoppelt. Dabei sind die längeren Hebel der Gehörknöchelchen in Richtung Trommelfell und die kürzeren entsprechend zum ovalen Fenster zeigend angeordnet. Durch diesen Aufbau wird eine Gesamtverstärkung für die Schalleistung um das 22fache erreicht, dies entspricht 26 dB. Der Verstärkungsfaktor ist von der Frequenz abhängig und hat im Bereich von 1000 bis 2000 Hz sein Maximum. Dies entspricht dem Frequenzraum maximaler Sensitivität beim menschlichen Gehör.

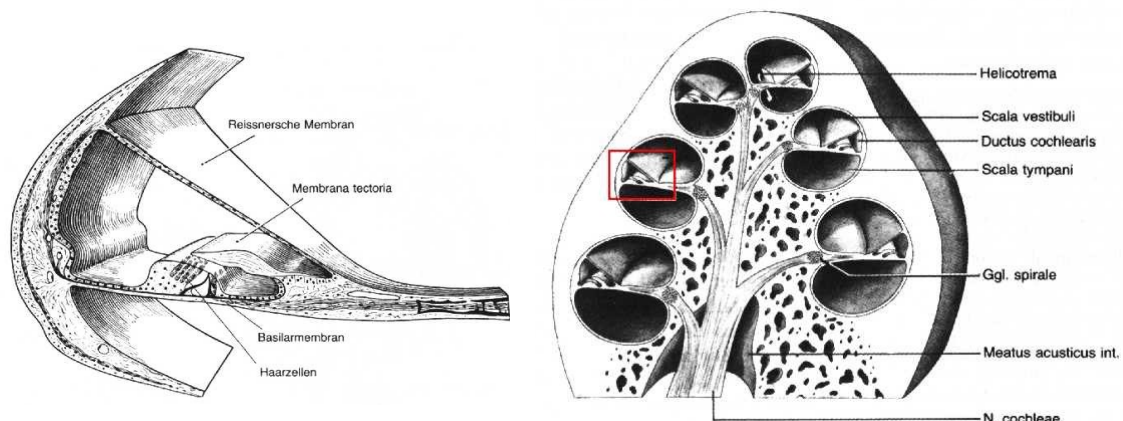


Abbildung 2.14: Querschnitt durch den Schneckengang und Vergrößerung des dreigeteilten Aufbaus der Cochlea [THE91].

Von diesem System übertragen breitet sich der Schall als Wanderwelle in dem flüssigkeitsgefüllten Schneckengang der Cochlea aus und wird im Cortischen Organ zu Nervensignalen verarbeitet. Dabei sind unterschiedliche Bereiche der Basiembran entlang des Gangs, der sich nach Innen verjüngt, für verschiedene Frequenzen zuständig. Die Schallwellen laufen über die Vorhoftreppe bis zur Schneckenspitze und über die Paukentreppe wieder zurück bis zum runden Fenster (siehe Abbildung 2.13 und 2.14). Dabei koppelt die Welle, je nach Tonhöhe an unterschiedlicher Stelle, über

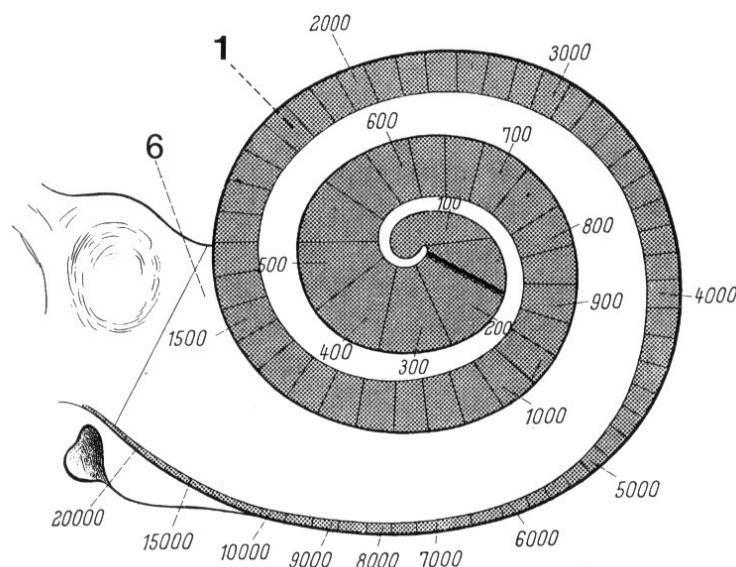


Abbildung 2.15: Verteilung der Frequenzsensitivität im Schneckenkang der Cochlea [LIP89].

den Schneckenkang von Vorhof- zu Paukentreppchen und regt somit unterschiedliche Sinneszellen an. Für hohe Töne bis 20.000 Hz vor allem nahe des ovalen Fensters, bei tiefen Tönen bis 20 Hz werden die Sinneszellen in der Spitze des Schneckenkangs angeregt (siehe Abbildung 2.15).

Eine Wahrnehmung von Tönen mit Frequenzen oberhalb von 20 kHz ist durch eine Tiefpass-Charakteristik der Übertragungsfunktion des Mittelohrs stark gedämpft. Der Einfluss von Ultraschall auf die cochleären Organe ist daher wissenschaftlich zur Zeit nicht näher untersucht [SCH05]. Dass ein Schädigungspotenzial jedoch nicht vollständig ausgeschlossen wird, zeigt die vorsorgliche Berücksichtigung von Ultraschallimmissionen hoher Intensität in den Arbeitsschutz-Lärmrichtlinien [BGN99a] [BGN99b].

Bei pathologischen¹ Veränderungen kann der unter Umständen noch gesunde Teil des Hörapparates sehr empfindlich auf äußere Einwirkungen reagieren, daher müssen in diesen Fällen bei Operationen besondere Risiken durch Druck- und Schockwellen beachtet werden.

Im wesentlichen können zwei Hörstörungen unterschieden werden: die Mittelohr- oder Leitungsschwerhörigkeit und die Innenohrschwerhörigkeit. In beiden Fällen sind bereits operative Eingriffe möglich, um eine Hörver-

¹ krankhaften

besserung zu erreichen. Im Falle der Mittelohrschwerhörigkeit liegt meist eine Verfestigung des Gehörknochenapparates vor. Bei der häufigsten Ursache, der Otosklerose, einer Fixierung des Steigbügels, sind vor allem die Behandlungsverfahren der Stapedotomie und der Stapedektomie zu nennen. Während im ersten Fall die Steigbügelplatte perforiert wird, entnimmt man bei der zweiten Methode den gesamten Steigbügel und ersetzt ihn durch ein Implantat. In beiden Fällen jedoch findet die Operation direkt am ovalen Fenster und damit am Cochleaeingang statt, übertragene Impulse werden als Druckwellen weitergeleitet und können bei entsprechender Intensität Schädigungen an den Haarzellen der Basilarmembran hervorrufen.

Auch bei der Innenohrschwerhörigkeit kann die mittlerweile Cochlea geöffnet und entsprechende Implantate eingesetzt werden. Jedoch gilt hier die gleiche Gefahr für noch intakte Haarzellen durch den Impulsübertrag (siehe Kapitel 2.1.7) [LIP89] [FAL99]. Grundsätzlich unterscheidet man in der Medizin zwischen temporärem und permanentem Hörverlust. Da ein temporärer Verlust, also eine vorübergehende Taubheit der Sinneszellen, nach einer gewissen Ruhezeit wieder ausgeglichen wird, beschränken sich die weiteren Betrachtungen in dieser Arbeit auf den permanenten Hörverlust.

Zur Einteilung der Lautstärke ist in der medizinischen Physik die Einheit des Schalldruck (SPL¹) in Dezibel (dB) definiert

$$SPL = 20 \lg \frac{p_s}{p_0} \quad . \quad (2.14)$$

Dabei ist $p_s = F/A$ der äußere Schalldruck auf das Trommelfell (durch die Kraft F auf die Fläche $A = 55 \text{ mm}^2$) und $p_0 = 20 \text{ } \mu\text{Pa}$ der kleinste vom Gehör noch wahrnehmbare Schalldruck. Die Kraft auf das Trommelfell lässt sich mit dem in der Zeit Δt übertragenen Impuls $\Delta p = m \cdot \Delta v$ berechnen

$$F = \frac{\Delta p}{\Delta t} = \frac{m \cdot \Delta v}{\Delta t} \quad . \quad (2.15)$$

1 Sound Pressure Level

2. Grundlagen

Δv ist dabei die Geschwindigkeitsänderung, die die beschleunigte Masse m erfährt. In der Literatur findet man nur wenig Information über die Grenzen für irreversible Schädigung der Haarzellen im Innenohr. Pfander [PFA76] gibt in Unterscheidung zwischen Lärm (länger andauernde Schallereignisse) und Kurzzeitbelastungen wie Knall oder Explosionen die Grenze ohne Gehörschutz bei 132 dB bzw. bei 160 dB für den letzteren Fall an [PFA76]. Für Pulsfolgen gelten im Allgemeinen höhere Grenzwerte als für andauernden Lärm, hier wird ein etwa 8 dB höheres Limit angegeben. Diese Grenzwerte stammen vorwiegend aus militärischen Studien nach dem 2. Weltkrieg [SCH05], nach neueren Ansichten können allerdings auch kurzzeitige Schallereignisse ab ca. 120 dB zu Hörschäden führen [HOF05]. Untersuchungen, die diese Grenze bestätigen, sind in jüngeren Arbeiten jedoch nicht zu finden.

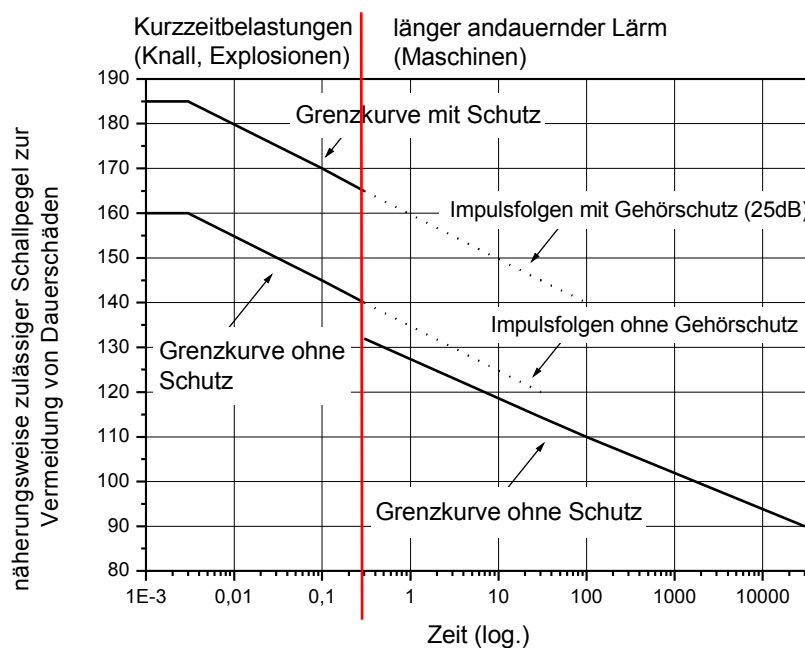


Abbildung 2.16: Diagramm zu den Grenzwerten für Schädigung des Gehörs nach [PFA76].

2. Grundlagen

Dabei muss berücksichtigt werden, dass bei der oben beschriebenen Impedanzanpassung über das Mittelohr nur etwa 60 % der Energie übertragen wird, bei Operationen und Impulsübertrag direkt am Innenohr muss die Grenze also um 40 % abgesenkt werden [BIL99] [SCH97]. Am ovalen Fenster dürfen daher, nach Abbildung 2.16, zur Vermeidung von dauerhaften Schäden bei kurzen Schallereignissen lediglich etwa 96 dB auftreten.

3. Experimenteller Aufbau

3.1 Das Hochleistungs-Diodenlasersystem

Bei dem für die Ablation von Lungengewebe verwendeten Diodenlasersystem handelt es sich um ein Produkt der Firma Laserline, Mülheim-Kärlich, wie es in der industriellen Materialbearbeitung eingesetzt wird [LAS03]. Die emittierten Wellenlängen liegen bei $\lambda = 804 \text{ nm}$ und $\lambda = 930 \text{ nm}$ mit dem jeweiligen, aus Abbildung 3.1 ersichtlichen Anteil an der Gesamtleistung, die zwischen 0 und 500 W gewählt werden kann. Das Spektrum hinter der Bearbeitungsoptik ist in Abbildung 3.1 dargestellt, aufgenommen mit einem Vierkanal-Faserspektrometer (Avantes, Modell USB-2000).

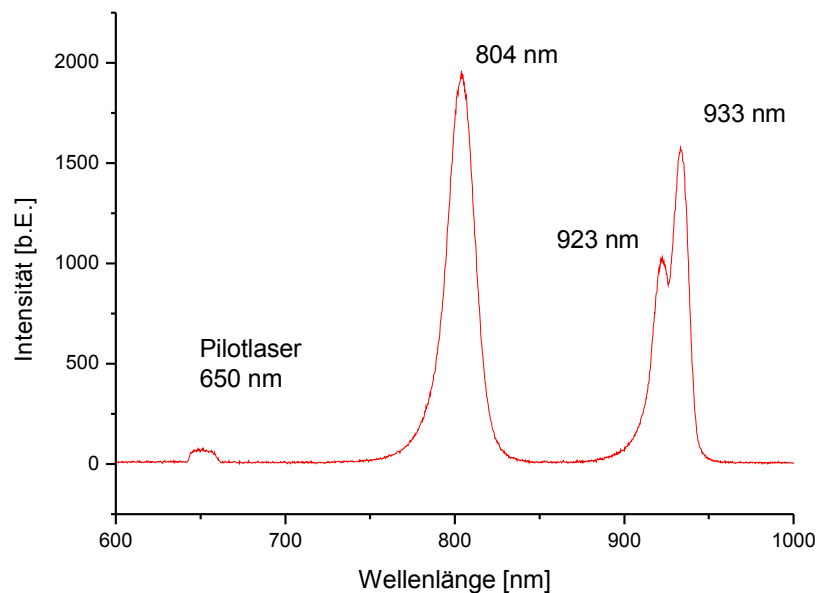


Abbildung 3.1: Spektrum des Diodenlasers. Die gemessenen Werte weichen leicht von den Herstellerangaben ab (808 und 940 nm).

3. Experimenteller Aufbau

Hauptbestandteile des Lasersystems sind das Versorgungsgerät VG1 und der Laserkopf mit Lichtleitkabel und Bearbeitungsoptik. Das fahrbare Versorgungsgerät beinhaltet die Stromversorgung und Kühlung für den Laserkopf sowie die SPS¹-basierte Ansteuerung, über welche der Laser in verschiedenen Betriebsmodi arbeiten kann. Der Diodenstrom wird dabei in einer Rampe linear bis zur eingestellten Leistung geregelt, bleibt dann über den Bestrahlungszeitraum konstant und wird wieder linear heruntergeregelt. Der Verlauf der Laserleistung mit den jeweiligen Zeiten ist schematisch in Abbildung 3.2 dargestellt. Der minimale An- und Abstiegszeitraum t_1 des Diodenstromes beträgt 10 ms, die minimale Plateauzeit $t_2 = 5$ ms, so dass sich eine minimale Pulszeit $t_3 = 15$ ms (FWHM) ergibt. Die Repetitionsrate (Pulsfrequenz) kann über eine Pausenzeit t_4 festgelegt werden.

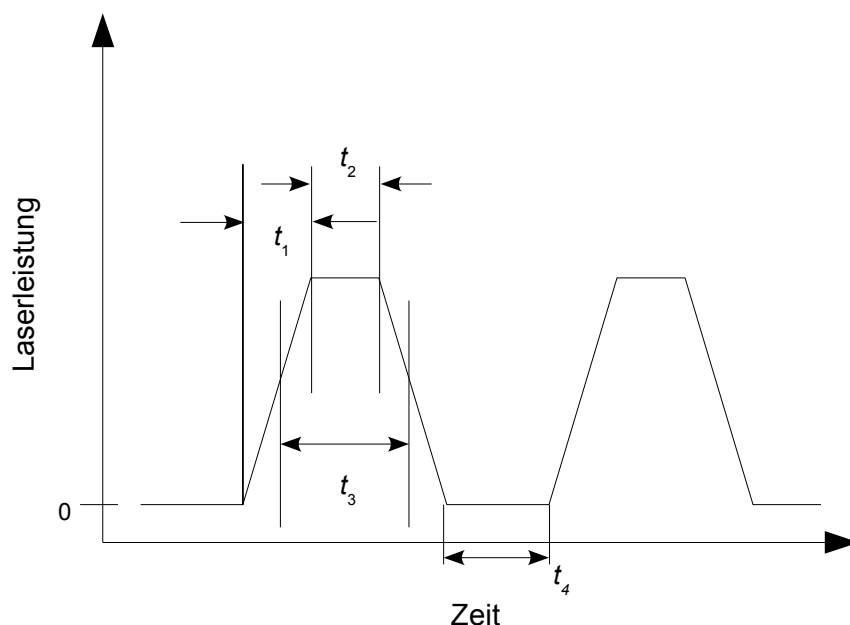


Abbildung 3.2: Ansteuerungsprofil des Diodenstromes.

Desweiteren ist eine externe Ansteuerung implementiert („schnelle Puls-Option“), über die der Laser durch ein TTL²-Signal angesteuert werden kann und schnellere Anstiegszeiten realisiert werden können. Der Diodenstrom wird hierbei an die Laserschwelle gefahren und kann mit einer Anstiegszeit (10 % bis 90 % der eingestellten Leistung) von $t_1 < 500$ μ s zur

1 Speicherprogrammierbare Steuerung

2 Transistor-Transistor-Logik, Schaltungstechnik für Logische Schaltungen

vollen Leistung geregelt werden. Es ergibt sich in dieser Betriebsart eine minimale Pulszeit (FWHM) von $t_3 = 500 \mu\text{s}$.

Der Laserdiodenkopf (LDF 400-450, Art.Nr. 107369) selbst ist eine gekapselte Einheit mit einer Ankopplung für das Lichtleitkabel (Art.Nr. 103221). Dieses hat eine Numerische Apertur von 0,2 bei einem Kerndurchmesser von $400 \mu\text{m}$ und einer Länge von 5 m und ist mit einer Faserbruchüberwachung ausgestattet.

Die 1-Zoll Bearbeitungsoptik (Art.Nr. 100482) besteht aus der Faseraufnahme, einer Kollimationsoptik (Linse mit $f = 50 \text{ mm}$), einer Fokussierungsoptik (Linse mit $f = 40 \text{ mm}$) und einem Schutzglas. Der Arbeitsabstand vom Schutzglas beträgt dabei 25 mm und es wird ein Fokusbereich (FWHM) von $300 \mu\text{m}$ erreicht. Zur Stabilisierung der Auskoppereinheit und zur Kontrolle der Fokusslage während der Bestrahlung wurde ein Edelstahl-Abstandshalter am Handstück angebracht. Die Justage des Halters erfolgte mit dem internen Pilotlaser (650 nm, 1 mW), der während der Bestrahlung in situ aufgrund der Absorption der Schutzbrillen zu schwach oder gar nicht zu sehen war.

3.2 Das regenerative Verstärkersystem

Das für die Untersuchungen zur Hartgewebeablation hauptsächlich verwendete Lasersystem ist der Multipass-Verstärker „Odin“ der Firma Quantronix/Excel. Das Gesamtsystem besteht aus mehreren Einzelkomponenten, die in Abbildung 3.3 dargestellt sind und im Folgenden kurz erläutert werden [QUA98]. Im Gegensatz zu anderen Ti:Sa-Lasern (Titan:Saphir) zeichnet sich das Verstärkersystem durch wesentlich höhere Pulsenergien bis zu 1,6 mJ bei nahezu unveränderter Pulslänge von 45 fs bei einer Zentralwellenlänge von $\lambda = 800 \text{ nm}$ aus. Erreicht wird dies durch zwei Faktoren: zum einen wird die Repetitionsrate des Systems von etwa 92 MHz des Seedlasers auf 1 kHz reduziert. Zum anderen wird jeder dieser Pulse in acht Umläufen nachverstärkt und erreicht dadurch die spezifizierte Leistung.

3. Experimenteller Aufbau

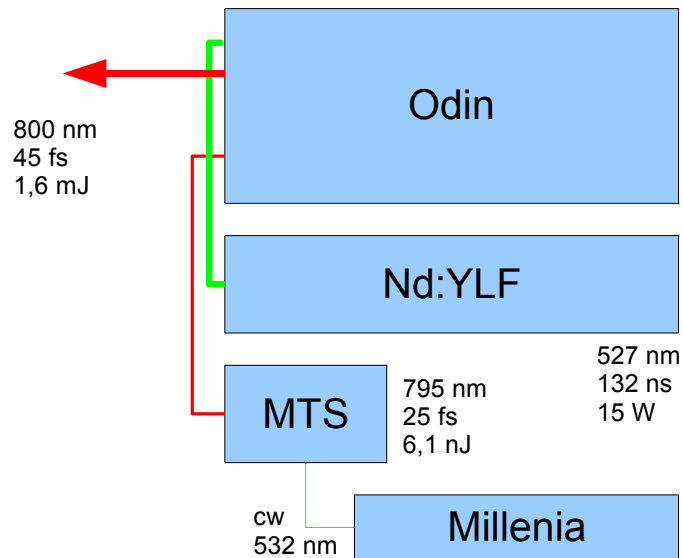


Abbildung 3.3: Schematischer Aufbau des Verstärkersystems mit dem Odin und seinen Pump- und Seedlasern.

Der Seedlaser besteht aus einem diodengepumpten frequenzverdoppelten Festkörperlaser, welcher einen modengekoppelten Ti:Sa-Laser pumpt. Letzterer, kommerziell als MTS-Laserkit von der Firma Kapteyn-Murnane-Labs vertrieben, besitzt als aktives Medium einen mit Titan dotierten Korund-Kristall (Al_2O_3) dessen Absorptionsmaximum bei 500 nm liegt [MTS03]. Als Pumplaser wird daher ein Lasersystem der Firma Spectra Physics mit der Typenbezeichnung Millenia V eingesetzt [SPE96]. Die maximale Ausgangsleistung beträgt 5,5 W bei einer Wellenlänge von 532 nm, welche über eine Frequenzverdopplung aus der Fundamentalwellenlänge von 1064 nm gewonnen wird. Diese wird in einem Nd:YVO₄-Kristall (Neodym:Yttriumvanadat) erzeugt. Mit dieser Konfiguration können mit dem MTS-Laserkit bei einer Repetitionsrate von 92 MHz Laserpulse mit einer Pulslänge von bis zu 25 fs und einer spektralen Breite von 50 nm erzeugt werden. Die Zentralwellenlänge liegt bei 795 nm und die maximale mittlere Ausgangsleistung bei 550 mW, was in einer Pulsenergie von 6,1 nJ resultiert. Die Erzeugung der ultrakurzen Pulse erfolgt über Modenkopplung durch Selbstfokussierung des Laserlichtes in einem nichtlinearen Kristall, der so genannten Kerr-Linsen-Modenkopplung. Bei dieser Art der passiven Modenkopplung wird der Effekt ausgenutzt, dass der Laserstrahl

3. Experimenteller Aufbau

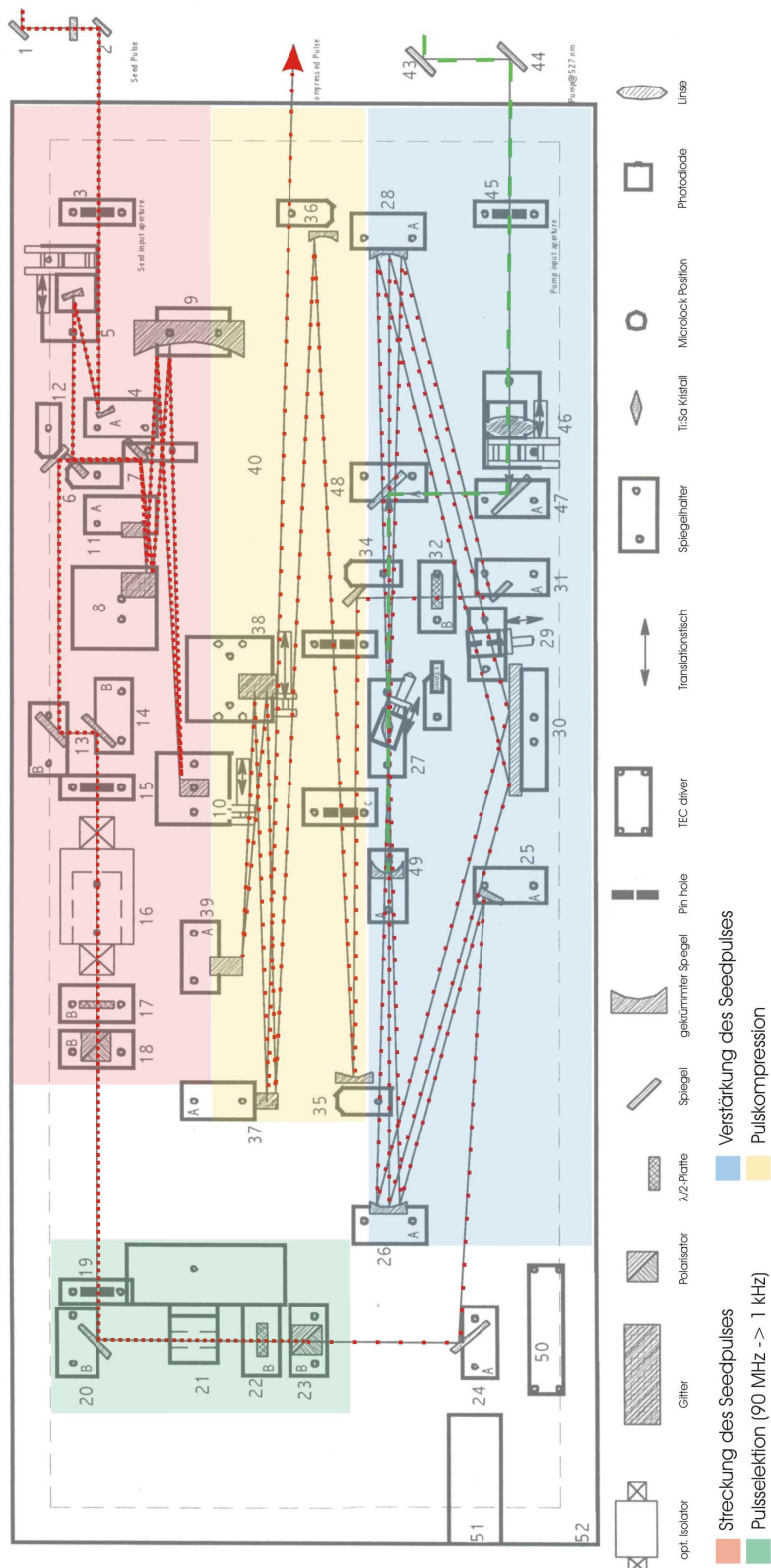


Abbildung 3.4: Aufbau des Verstärkersystems Odin nach [QUA98].

bei hoher Intensität – und damit hoher Feldstärke – in dem nichtlinearen Verstärkungsmedium eine Selbstfokussierung hervorruft. Fokussiert man die Pumpstrahlung entsprechend, wird ein besserer Überlapp der beiden Strahlen im gepulsten (modengekoppelten) Betrieb im Gegensatz zum verlustbehafteten cw-Betrieb (mit größerem Strahldurchmesser im Kristall) erreicht. Näheres hierzu findet man in der Literatur, z. B. [BEI01], [KEL96], [RUL98] oder [KNE95].

Der für den Nachverstärkungsprozess notwendige Pumplaser ist ein Nd:YLF-Laser (Neodym:Yttriumlithiumfluorid) 527DQ der Firma Quantronix [QUA03]. Die Besetzungsinversion in dem Nd:YLF-Kristall wird über eine Hochdruck-Kryptonlampe erzeugt und liefert eine Zentralwellenlänge von 1053 nm. Mittels Güteschaltung und intracavity Frequenzverdopplung werden 132 ns Pulse bei 527 nm erzeugt. Die durchschnittliche Ausgangsleistung liegt bei 15 W.

Der Multipassverstärker Odin kann in vier grundlegende Funktionsbereiche unterteilt werden, wie sie auch in Abbildung 3.4 dargestellt sind:

1. Strecken der Eingangspulse:

Um die optischen Komponenten und insbesondere den Laserkristall vor Beschädigung durch zu hohe Spitzenintensitäten zu schützen, werden die Eingangspulse mit Pulslängen im Femtosekundenbereich auf Pikosekunden gestreckt. Realisiert wird dies durch eine entsprechende Gitteranordnung.

2. Pulsselektion:

Eine Pockelszelle, getriggert auf die Repetitionsrate des Seedlasers, ist für die Pulsselektion verantwortlich und reduziert die Frequenz von 92 MHz auf 1 kHz.

3. Verstärkung:

Dieses Signal durchläuft danach den Ti:Sa-Kristall acht mal an der gleichen räumlichen Position. Da das Öffnen der Pockelszelle mit der Güteschaltung des Nd:YLF-Lasers synchronisiert ist, erfolgt gleichzeitig das Pumpen. Es sind acht Durchläufe möglich, da die Besetzungs-

3. Experimenteller Aufbau

inversion im Ti:Sa-Kristall bei einem Umlauf nicht vollständig ausgenutzt werden kann. Über diesen Prozess erreicht man eine Verstärkung der Pulsenergie um den Faktor 10^6 .

4. Kompression der verstärkten Pulse:

Der achte Umlauf wird nach dem Kristalldurchgang abgelenkt und wird in einem zum vorhergehenden Strecken inversen Prozess über eine entsprechende Gitteranordnung wieder komprimiert.

Über die beschriebene Anordnung lassen sich in Kilohertzfolge bei einer Zentralwellenlänge von 800 nm Pulse mit einer maximalen Energie von 1,6 mJ und einer Pulslänge von 45 fs erzeugen.

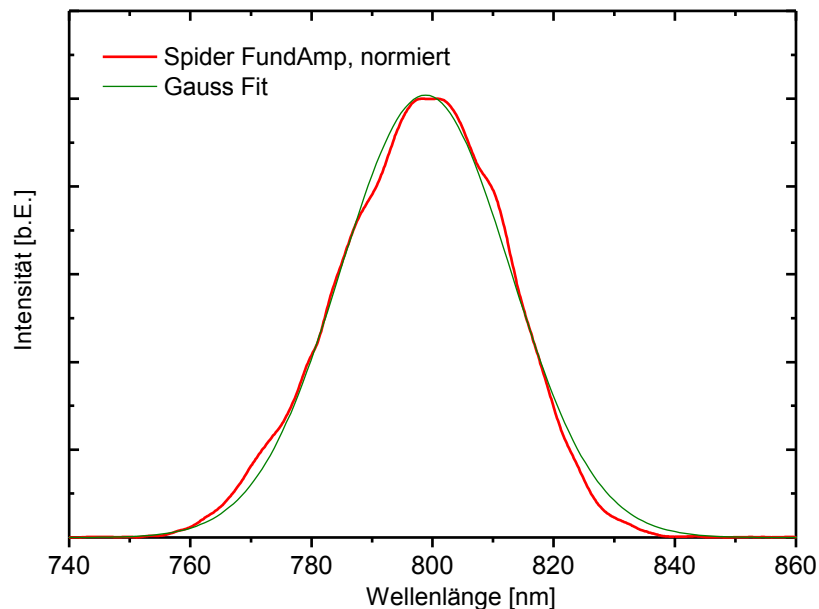


Abbildung 3.5: Spektrum des Verstärkerpulses, gemessen mit dem SPIDER-System.

Die Kontrolle von Pulslänge und Spektrum erfolgt bei dem Seedlasersystem über ein Autokorrelator der Firma APE, die Pulse des Verstärkers können mit einem SPIDER¹-Messaufbau spezifiziert werden. In Abbildung 3.5 ist der spektrale Verlauf eines Verstärkerpulses dargestellt, die Bandbreite (FWHM) beträgt dabei 33 nm. Daraus resultiert im zeitlichen Bild eine Pulsdauer von 44 fs, wie in Abbildung 3.6 dargestellt. Diese wird über

¹ Spectral Phase Interferometry for Direct Electric Field Reconstruction

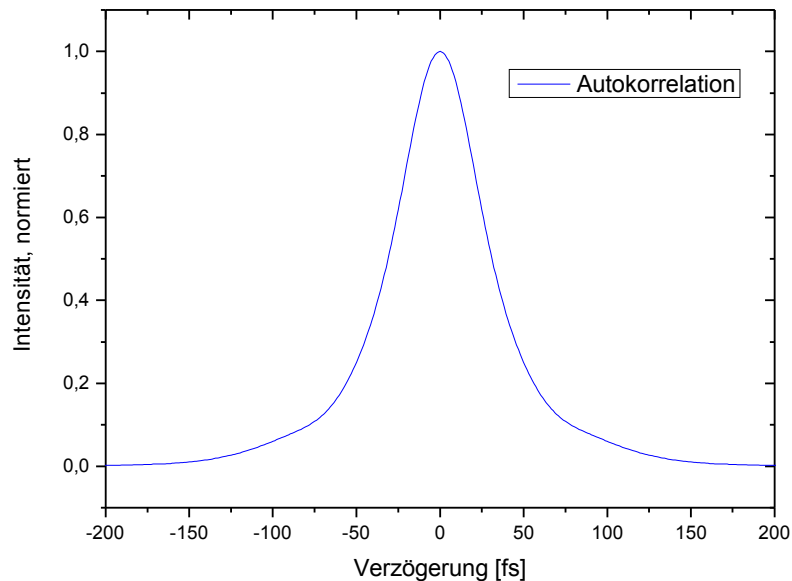


Abbildung 3.6: Autokorrelationssignal des SPIDER-Systems, berechnet aus Spektrum und spektraler Phase. Die FWHM beträgt 63 fs und entspricht einer spektralen Pulsbreite von 45 fs (FWHM).

die Breite der Autokorrelationskurve aus dem Spektrum und der spektralen Phase berechnet. Eine detaillierte Beschreibung hierzu findet sich in der Diplomarbeit von F. Steeb [STE04].

3.3 Kurzzeitfotografie

Der Messaufbau zur Untersuchung der Hartgewebeablation wurde flexibel konzipiert, um bei gleichem Messaufbau die Auswirkungen unterschiedlicher Lasersysteme untersuchen zu können. Die Spiegel zur Einkopplung der Laserstrahlung zur Probe sowie die Linse zur Fokussierung des Laserstrahls können ohne Beeinflussung der Justage ausgetauscht werden. Der Aufbau ist in den Abbildungen 3.7 und 3.8 schematisch dargestellt und wird im folgenden beschrieben.

Die Laserstrahlung wird über zwei Lochblenden durch eine, entlang der optischen Achse translatierbare Fokussierlinse geleitet und trifft auf die in 45° zur Strahlachse montierte Probe. Die Beobachtung erfolgt parallel zur

3. Experimenteller Aufbau

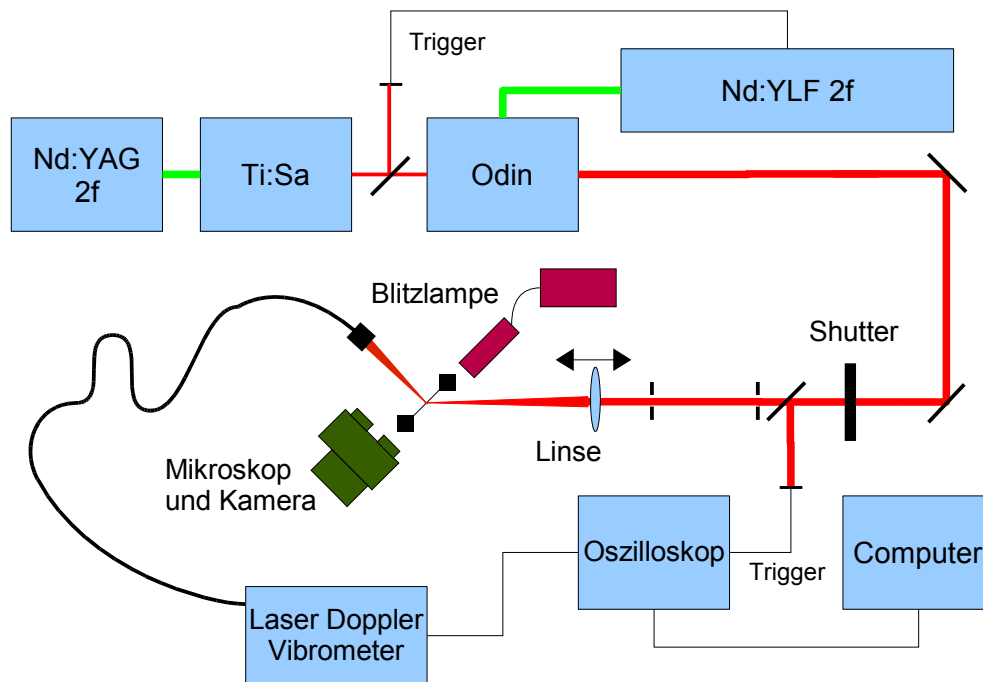


Abbildung 3.7: Versuchsaufbau für die Experimente mit fs-Pulsen an Hartgewebe.

Probenoberfläche und im 45° -Winkel zur Strahlachse über ein Auflichtmikroskop (Eschenbach, Modell Stereo 5003, Vergrößerung 40x) an deren Okular eine Digitalkamera (Nikon Coolpix 950) befestigt ist.

Die Beleuchtung kann wahlweise durch die Lichtquelle des Mikroskopes oder über eine Lichtbogenblitzlampe (Nanolite, Modell KL-M) erfolgen. Letztere ist in Verlängerung der Beobachtungsachse hinter der Probe platziert und beleuchtet das Probenfeld mit einem kollimierten Lichtbündel der Blitze von 11 ns Dauer. Die Triggerung der Blitzlampe erfolgt über eine Photodiode (Thorlabs Inc., Modell 201/579-7227), auf die ein Reflex des Laserlichtes gelenkt wird. Über ein Digitaloszilloskop (Tektronix, Modell TDS 540 A) kann ein variabel verzögertes Triggersignal an die Zündelektronik der Blitzlampe gegeben werden.

So können für aufeinander folgende Pulse unterschiedliche Zeitpunkte der Ablation dargestellt werden. Zur exakten Kontrolle der Verzögerung zwischen Laserpuls und Blitz wird ein Teil des Streulichtes des Zündfunken von einer Photodiode (Thorlabs Inc., Modell 201/579-7227) aufgenommen und zusammen mit dem Triggersignal auf dem Oszilloskop dargestellt. Die

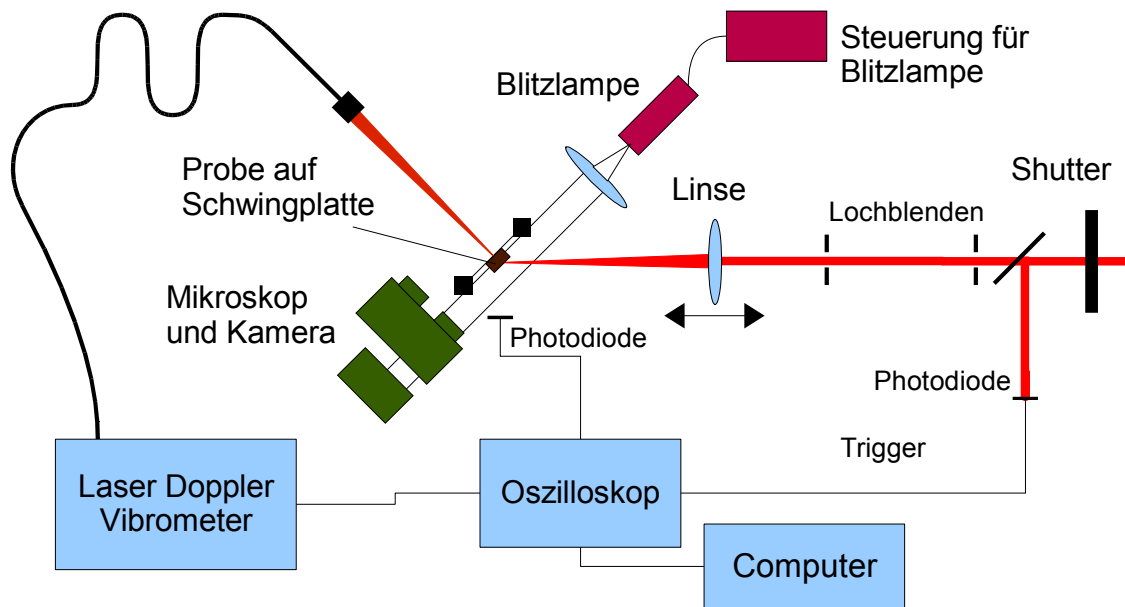


Abbildung 3.8: Detaillierte Darstellung des Messplatzes für Laser Doppler Vibrometrie und Kurzzeitfotografie aus Abbildung 3.7.

Signalaufnahme erfolgte über die IEEE 488 Schnittstelle durch einen Computer.

3.4 Laser-Doppler-Vibrometrie

Zur Bestimmung des Rückstoßimpulses auf die Probe wird das Messverfahren der Laser-Doppler-Vibrometrie verwendet. Es ist ein berührungsloses Verfahren und basiert auf einem abgewandelten Mach-Zehnder-Interferometer. Der schematische Aufbau des hier verwendeten Systems ist in Abbildung 3.10 verdeutlicht. Der Laserstrahl wird an dem Strahlteiler BS1 in zwei Teilstrahlen aufgespalten, ein Teil wird über eine Faser und eine Linse auf die Probenoberfläche fokussiert und dort reflektiert. Der andere Teil durchläuft eine feste Wegstrecke und wird an den Detektoren D1 und D2 mit dem reflektierten Licht von der Probenoberfläche überlagert. Die beiden Strahlen haben aufgrund des Wegunterschiedes L zwischen BS2 und dem Target (bei sonst symmetrischem Aufbau) eine Phasendifferenz $\Delta\theta$ von

3. Experimenteller Aufbau

$$\Delta\Theta = 4\pi \frac{L}{\lambda} \quad . \quad (3.1)$$

Bewegt sich die Probe mit konstanter Geschwindigkeit v , so erfährt das Licht eine Doppler-Verschiebung und man erhält eine Phasendifferenz von

$$\Delta\Theta = 4\pi \frac{v \cdot t}{\lambda} = 2\pi f_D \cdot t \quad . \quad (3.2)$$

$f_D = 2v/\lambda$ ist dabei die Doppler-Frequenz. Durch diese Phasendifferenz wird durch die Detektoren D1 und D2 ein Intensitätsmodulation detektiert. Allerdings kann keine Aussage über die Richtung der Bewegung gemacht werden, man kann also nicht unterscheiden, ob sich die Probe auf den Laserstrahl zu oder von ihm weg bewegt. Dies wird erst durch einen sogenannten heterodynen Aufbau ermöglicht. Dazu wird der Referenzstrahl über eine Bragg-Zelle mit einem hochfrequenten Signal der Frequenz f_B moduliert. Für die Detektoren ist das Licht nun mit

$$f_{ges} = f_B + f_D = f_B + \frac{2v}{\lambda} \quad (3.3)$$

moduliert, es resultiert demnach eine richtungsabhängige Verschiebung um die Zentralfrequenz f_B . [POL92]

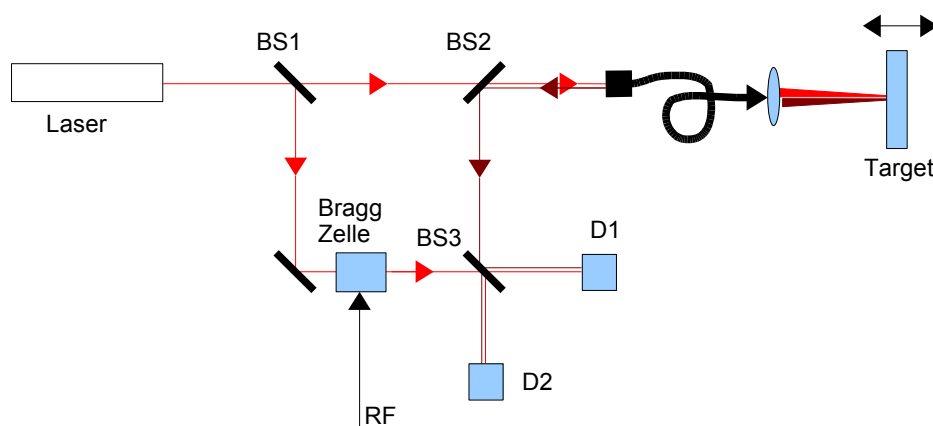


Abbildung 3.9: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips des Interferometers aus einem abgewandelten Mach-Zender-Aufbau nach [POL92].

3. Experimenteller Aufbau

In der vorliegenden Arbeit wurde ein kommerzielles System der Firma Polytec eingesetzt, das aus einer optischen Einheit mit dem beschriebenen Aufbau und einem austauschbaren Signalprozessor besteht. Der austauschbare Signalprozessor ermöglicht die Anpassung des Systems auf unterschiedliche Empfindlichkeiten. Während mit dem Modul OFV-2602 Geschwindigkeiten bis 20 mm/s bzw. 100 mm/s mit einer Auflösung von 0,3 $\mu\text{m/s}$ dargestellt werden können, ermöglicht das Modul OFV-3000 eine Erfassung von Geschwindigkeiten bis 100, 500, 2500 und 20000 mm/s bei einer Auflösung zwischen 0,8 und 10 $\mu\text{m/s}$. Das verbesserte Signal-Rausch-Verhältnis des OFV-2602 im Vergleich zum OFV-3000 wird unter anderem durch einen fest eingebauten Tiefpassfilter erreicht, welcher Schwingungsfrequenzen oberhalb von 10 kHz blockiert. Bei dem Modul OFV-3000 dagegen kann der Filter in festen Frequenzschritten bei 5, 20, 100, 250 und 1500 kHz angepasst werden [POL92] [POL96].



a)



b)

Abbildung 3.10: Schwingplatte (a) schematisch und (b) mit einem Gehörknöchelchen (Amboss) in der Halterung montiert.

Um ein möglichst unbeeinflusstes Schwingen der Probe zu ermöglichen, wurden spezielle Schwingplatten entworfen, auf welche die Proben montiert wurden. Als Material für diese Probenhalter wurde in Vergleich mit Stahl und Messing amorphes Silizium ausgewählt, das in einem Laserschnittverfahren bearbeitet wurde und bei hoher Fertigungspräzision gleichzeitig die besten Schwingeneigenschaften aufweist [TRA02]. Eine sol-

che Platte ist in Abbildung 3.10 dargestellt, der schematische Aufbau (a) zeigt die zentrale Schwingscheibe, die an vier gebogenen Federarmen befestigt ist. Somit wird ein möglichst stabiles Schwingen der Probe senkrecht zur Plattenoberfläche ermöglicht. In Abbildungsteil (b) ist die im Halter montierte Schwingplatte abgebildet, der Gehörknochen (Amboss) ist zentral auf der Platte befestigt. Details zur Entwicklung dieser Platten findet man in der Masterarbeit von M. Travaglini [TRA02].

In dem verwendeten Versuchsaufbau aus Kapitel 3.3 wird der Strahl des Laser-Doppler-Vibrometers auf die Rückseite der Schwingplatte fokussiert, senkrecht zur Oberfläche bzw. im 45°-Winkel zum Anregungsstrahl (siehe Abbildung 3.8). Das Geschwindigkeitssignal des Dekoders wird über ein Digitaloszilloskop mit den Triggerdaten dargestellt und über einen PC aufgenommen und weiterverarbeitet.

Das Messverfahren ist für die Anwendung bei chirurgischen Eingriffen deshalb von Vorteil, da es berührungsfrei und fasergekoppelt ist. Die Berührungsfreiheit vermeidet eine zusätzliche Irritation des zu behandelnden Organs, oft ist die Anbringung eines Sensors auch nicht möglich. Die Lichtleitfaser bietet die Möglichkeit, das Verfahren in einer späteren klinischen Anwendung mit endoskopischen Methoden zu kombinieren und so eine in-situ Messung bei der Ablation zu realisieren.

3.5 Das homologe (allogene) in-vivo Lungenmodell

Für die Untersuchungen zur Ablation von Weichgewebe wurde ein in-vivo-Modell aufgebaut, mit dem erstmals die Wechselwirkung von Laserstrahlung in vivo mit einem durchbluteten Gewebesystem untersucht werden konnte, ohne auf Tierversuche zurückgreifen zu müssen. Das hierfür verwendete homologe¹ (allogene) Lungenmodell wurde in Anlehnung an ein von Dr. Linder in der Lungenklinik Hemer etablierten Modellsystem entwickelt [LIN04]. Da das dortige System primär für Transplantations-

¹ homolog, allogen: genetisch unterschiedliche Individuen, die jedoch derselben Species angehören

3. Experimenteller Aufbau

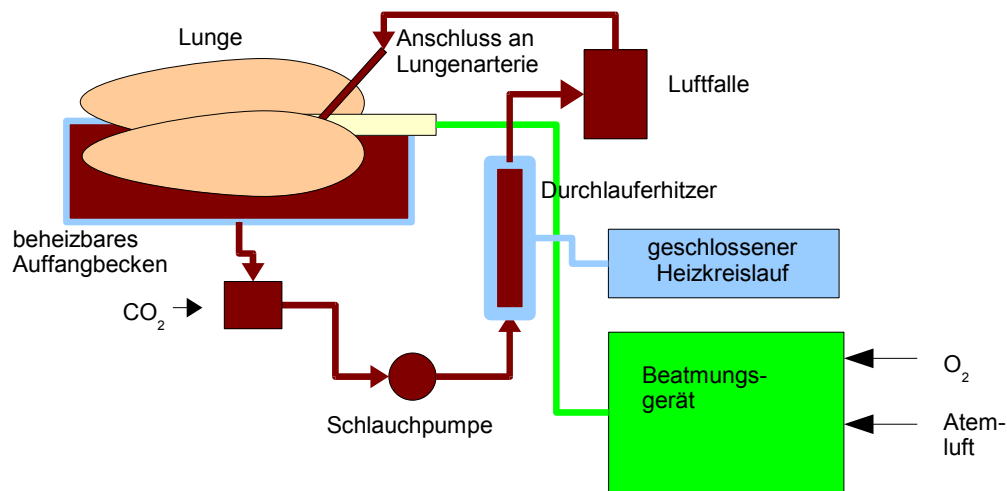


Abbildung 3.11: Schematischer Aufbau des Perfusionmodells. Die Pfeilrichtung gibt die Flussrichtung des Blutes im Kreislauf an.

aufgaben und medizinische Untersuchungen konzipiert war, wurde das in dieser Arbeit verwendete Modell in einigen Punkten modifiziert.

Der Perfusionskreislauf¹, schematisch in Abbildung 3.11 beschrieben, besteht aus einem beheizbaren Auffangbecken mit einem Gittereinsatz, einem Durchlauferhitzer und einer Schlauchpumpe mit anschließender Luftfalle. Das Auffangbecken dient als Blutreservoir und vermindert durch die außenliegende Heizfolie ein Auskühlen des Blutes und der Lunge. Durch den Gittereinsatz wird ein direkter Kontakt zu den beheizten Wänden des Behälters vermieden. Der Durchlauferhitzer ist Teil eines geschlossenen Heizkreislaufes, der das durchfließende Blut auf 37°C erwärmt. Die Temperaturkontrolle erfolgt über einen Temperatursensor am Austritt des Durchlauferhitzers, die Heizung wird über eine Temperatur Schaltstufe (Conrad Electronic, Modell 191027-99) geregelt. Über die Schlauchpumpe (Watson Marlow Modell 313FDC/D) und die Luftfalle gelangt das Blut in die Lunge und tritt aus der Lungenvene wieder in das Auffangbecken aus. Versuche bezüglich eines vollständig geschlossenen Blutkreislaufes mit Kanülierung von Arterie und Vene lieferten keine signi-

¹ Perfusion: Durchströmung des Körpers oder einzelner Organe mit einer Flüssigkeit (beispielsweise Blut oder Kochsalzlösung)

fikante Verbesserung der Perfusion, daher wurde in den weiteren Versuchen auf eine Kanülierung der Lungenvene verzichtet. Die Perfusionsrate kann durch Veränderung der Motorspannung der Schlauchpumpe und des Schlauchdurchmessers zwischen 300 und 600 ml/min variiert werden.

Bei dem Beatmungsgerät handelt es sich um ein handelsübliches Krankenhausgerät der Firma Draeger (Typ UV-1). Sauerstoffanteil, Beatmungsvolumen und Beatmungsdrücke können damit jeweils getrennt eingestellt werden.

3.6 Präparation und Perfusion der Lungen

Die für die Experimente benötigten Schweinelungen wurden von lokalen Schlachtbetrieben (Metzgerei Härting GmbH, Kaiserslautern und Metzgerei Herm & Wolk, Enkenbach) bezogen. Die Tiere stammten aus landwirtschaftlichen Nutztierbeständen. Nach der Betäubung mit Strom und dem Schäkeln¹ wurden die Tiere kopfunter hängend ausgeblutet. Dazu wurden durch einen tiefen Schnitt die Gefäße im Drosselbereich eröffnet. Drei Liter des austretenden Blutes wurden in einem Gefäß mit 100.000 I.E. (20 ml) Heparin-Natrium (Firma B. Braun, Melsungen) aufgefangen, gerührt und für die spätere Perfusion gekühlt bei 4-8°C aufbewahrt. Da nicht gewährleistet werden konnte, dass das Blut von dem selben Tier stammt dessen Lunge später untersucht wurde, ist dieses Modell als homolog bzw. allogon zu bezeichnen. Nach dem Ausbluten wurden die Tiere dem normalen Schlachtverlauf zufolge gebrüht, anschließend wurde nach Eröffnen des Brustraumes der Herz-Lungen-Block zusammen mit der Leber entnommen. Nach visueller Inspektion der Lungen auf großflächige Hämatome, Verwachsungen oder anderweitigen pathologischen Veränderungen sowie Beschädigungen durch den Entnahmeprozess wurden pro Versuchstag zwei unauffällige Lungen ausgewählt. Zur Konservierung wurden die Lungenarterien kanüliert und nach Eröffnen des Herzens mit 4°C temperierter physiologischer Kochsalzlösung unter Beimischung von 5 ml Hepa-

¹ Aufhängen der Tiere am Hinterlauf mittels eines Metallhakens (Schäkel)

3. Experimenteller Aufbau

rin-Natrium gespült. Alternativ kann zur Spülung auch reine Kochsalzlösung oder Ringerlösung verwendet werden, allerdings traten dabei vermehrt Gefäßverschlüsse und Einblutungen bei der späteren Perfusion auf. Zur Kanülierung wurde die Lungenarterie 1-2 cm hinter der rechten Herzkammer perforiert, ein 2-Wege Ballonkatheter (Rüsch, Ch26, 5-15 ml) eingeführt und mittels Kabelbinder fixiert. Anschließend wurde die Leber entfernt und die Trachea¹ 15 - 20 cm oberhalb der Bifurkation² durchtrennt. Der Herz-Lungenblock wurde in einer Plastikfolie dicht verschlossen in einem Kühlbehälter mit einem Wasserbad bei 2-4°C aufbewahrt. Nach Freigabe durch den Veterinär konnten die Lungen dann ins Labor transportiert werden, wo sie an die Perfusions- und Beatmungsanlage angeschlossen wurden.

Den Zeitraum unzureichender oder nicht vorhandener Durchblutung eines Organs nennt man Ischämie. Bezeichnet man die Zeitspanne vom Ausbluten der Tiere bis zur Perfusion mit Ringerlösung als „warme Ischämie“ [ENG03], so beträgt diese bei den untersuchten Lungen (30 ± 15) min. Die gesamte Ischämie beschränkte sich bei der ersten Lunge auf (60 ± 20) min, bei der zweiten lag sie bei (80 ± 30) min. Mit zunehmender Ischämie wurde ein erhöhter pulmonaler³ Gefäßwiderstand und eine verstärkte Ödementwicklung beobachtet. Die Durchblutung wurde daher je nach Ischämiezeit zwischen 400 und 600 ml/min variiert, eine Veränderung der Gewebeschädigung bei geringerer Perfusionsrate wurde dabei nicht festgestellt. Zur Beatmung der Lungenflügel wurde in die Luftröhre ein Endotrachealtubus⁴ eingeführt und fixiert. Nach Anschluss an das Beatmungsgerät wurde das individuelle Lungenvolumen eingestellt und mit der Beatmung begonnen.

Aufgrund des Ischämie-Reperfusionsschadens waren nicht immer alle Lungensegmente äquivalent durchblutet. Die Kontrolle der Perfusion erfolgte thermisch mittels Wärmebildkamera und NiCrNi-Temperaturmessfühler sowie visuell unter Beurteilung der rötlichen Einfärbung. Die per-

1 Luftröhre

2 Teilungsstelle der Luftröhre in rechten und linken Bronchus

3 Zur Lunge gehörend

4 Anatomisch angepasstes, relativ starres Rohr zur Einführung in die Luftröhre über Mund oder Nase zur Beatmung

3. Experimenteller Aufbau

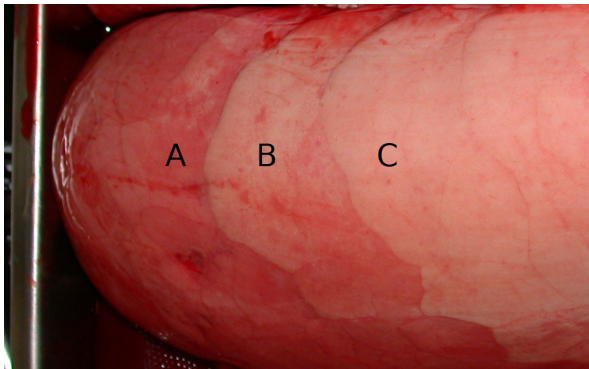


Abbildung 3.12: Einteilung der Lungensegmente nach Durchblutungsgrad: (A) Sehr gute und gute Perfusion, (B) mäßig bzw. ungleichmäßig, (C) unzureichend.

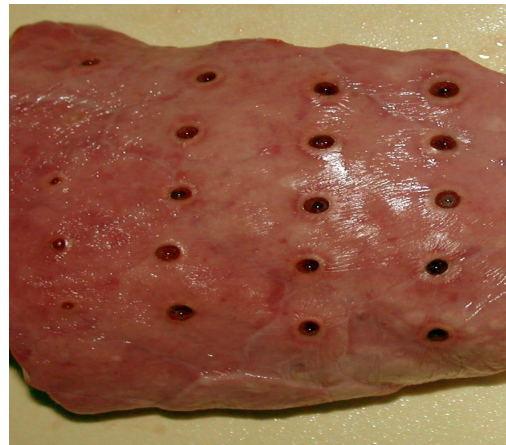


Abbildung 3.13: Versuchsreihen mit unterschiedlichen Leistungen der Laserstrahlung.

fundierten Segmente wiesen eine um etwa 10°C höhere Temperatur auf und konnten, wie in Abbildung 3.12 dargestellt, aufgrund des Farbunterschiedes eindeutig zugeordnet werden. Bei der dargestellten Lunge ist beispielsweise der Oberlappen in der Nähe der Pleura nicht durchblutet, das Gewebe weist noch die nach der Spülung mit Kochsalz typische helle Färbung auf. Der Mittellappen ist dagegen teilweise, der Unterlappen vollständig durchblutet, es tritt eine rötliche Einfärbung aufgrund des Hämoglobins in den Gefäßen auf.

Die jeweiligen Areale der Versuchsreihen wurden nach Möglichkeit auf ein perfundiertes Lungensegment beschränkt. Pro Segment wurden vier bis sechs Bestrahlungen gleicher Leistung mit einem Abstand von 1-2 cm in einer Linie gesetzt. Im Abstand von je 1-2 cm wurde parallel zur vorhergehenden Reihe die Messreihe mit der jeweils nächsthöheren Laserleistung angesetzt. Ein Beispiel für eine solche Messreihe ist in Abbildung 3.13 dargestellt. Variiert wurde zum einen die Leistung des Lasers in Schritten von 25 W zwischen 50 und 200 W, zum anderen die Pulslänge und der Abstand der Pulse. Um Bewegungen der Oberfläche aus dem Laserfokus zu unterbinden wurde während der Bestrahlung die Beatmung ausgesetzt und der Beschuss erfolgte an zusammengefallenem Lungengewebe.

Zur Kontrolle der Gewebedurchblutung wurden nach Beendigung der Experimente verschiedene Lungensegmente an mehreren Stellen mit einem Skalpell eingeschnitten und auf Blutaustritt untersucht. Bei positivem Kon-

3. Experimenteller Aufbau

(A) Kratertiefe	(E) Saumbreite seitlich rot
(B) Saumbreite weiß	(F) Kraterbreite
(C) Saumbreite rot	(G) Saum Aufsicht weiß
(D) Saumbreite seitlich weiß	(H) Saum Aufsicht rot

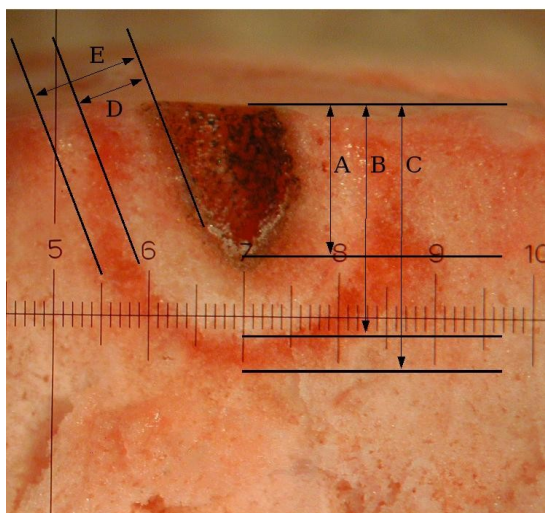


Abbildung 3.14: Maßlegende für die Auswertung an den Gewebeschnitten.

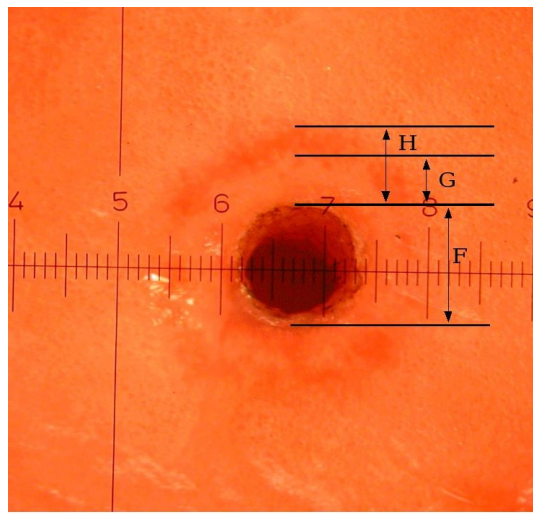


Abbildung 3.15: Maßlegende für die Auswertung an den Aufsichtbildern.

trollergebnis wurden die behandelten Areale jeweils zusammenhängend mit 2-4 cm Umrandung exzidiert¹ und gekühlt in einer mit isotoner Kochsalzlösung getränkten Mullabdeckung zur Auswertung aufbewahrt. Die Proben zur pathologischen Auswertung wurden in Formalinlösung (4 %) konserviert und bei Raumtemperatur gelagert.

Zur Auswertung der Gewebeschädigungen wurden die Proben bei -40°C gefroren und anschließend jeweils an den Kratern längs zur Einschussrichtung mittig in zwei Hälften geteilt. Die Schnitte wurden anschließend im halbgefrorenen Zustand mit einem Auflichtmikroskop und einer Digitalkamera dokumentiert. Die Benennungen zur Auswertung sind exemplarisch in Abbildung 3.14 und Abbildung 3.15 dargestellt. Bei ovalen Einschüssen wurde über beide Achsen gemittelt.

¹ Exzidieren: Ausschneiden von Gewebeteilen ohne Rücksicht auf Organgrenzen



Abbildung 3.16: Schnitt durch ein bestrahltes, durchblutetes Lungengewebe, 1 Puls mit 100 W und 1000 ms Pulsdauer.



Abbildung 3.17: Trypanblaufärbung des Gewebes aus Abbildung 3.16. Das geschädigte Gewebe ist eindeutig innerhalb des Blutsaums eingegrenzt.

Zur Kontrolle der Zellschädigung wurden Trypanblaufärbungen¹ der Schnitte durchgeführt. Hierbei zeigt sich, dass das durch den roten Hof eingegrenzte Volumen dem koagulierten Bereich entspricht (Abbildung 3.16 und Abbildung 3.17). Jenseits dieses Saumes ist das Gewebe noch vital.

3.7 Das Hühnerei-Modell

Durch die aus Abbildung 2.3 erkennbare unterschiedliche Absorption der Diodenlaserstrahlung bei 804 und 930 nm in Hämoglobin bzw. Wasser sind selektive Behandlungen von stark durchbluteten Organen denkbar. Eine mögliche Anwendung ist dabei die gezielte Verödung einzelner Blutgefäße, wie sie z. B. in der Ophthalmologie oder auch in der Photodynamischen Therapie benötigt wird. Eine Möglichkeit zur grundlegenden und kosteneffizienten Untersuchung der Wechselwirkung von Laserstrahlung und Blutgefäßen ergibt sich durch das Hühnerei-Modell. Es ist ein in der Pharmakologie etabliertes Tierversuch-Ersatzmodell, das befruchtete und

¹ In der Medizin übliche Methode zur Darstellung abgestorbener Zellen mit sog. Azofarbstoffen (z. B. Trypanrot, Trypanblau). In diese Zellen dringt der Farbstoff ein, bei vitalem Gewebe wird er dagegen bei der anschließenden Spülung mit Kochsalzlösung ausgewaschen.

3. Experimenteller Aufbau

oberhalb der Chorioallantoismembran¹ eröffnete Hühnereier für Untersuchungen verwendet. Anwendung findet dieses Modellsystem auch in der Photodynamischen Diagnose und Therapie [KUN95] [HUE03] [BRU05]. Der schematische Aufbau eines eröffneten Hühnereies ist in Abbildung 3.18 dargestellt, in Abbildung 3.19 ist die von Blutgefäßen überzogene Chorioallantoismembran in Aufsicht abgebildet.

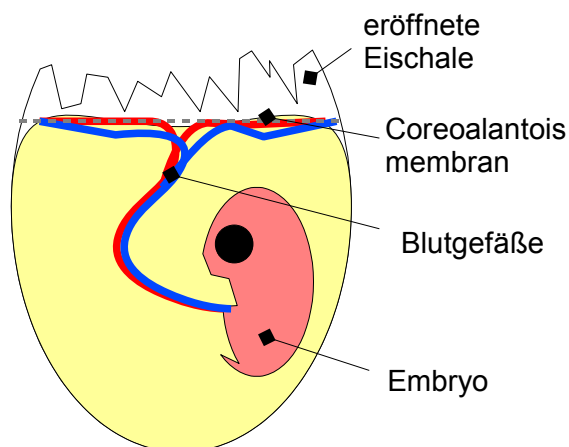


Abbildung 3.18: Schematischer Aufbau des befruchteten und entwickelten Hühnereies.



Abbildung 3.19: Ansicht auf die von Blutgefäßen überzogene Chorioallantoismembran eines eröffneten Hühnereies

Das Eröffnen der Eier erfolgt am 6. Tag der Lagerung im Brutschrank. Die Membran stellt als Grenzschrift zwischen dem Luftsack im Ei und dem Eiweiß die sehr gut durchblutete Lunge des Hühnerembryos dar. Die Gefäße zum Gasaustausch sind daher direkt an der Oberfläche und somit experimentell sehr gut zugänglich.

Durch die Befruchtung und die künstliche Bebrütung ist der Hühnerembryo zwar entwickelt, hat aber bis zum zehnten Tag kein Immunsystem ausgebildet. Daher wird dieses Modell nicht als Tierversuch angesehen. Weitere Ausführungen zu diesem Modell finden sich in der Promotionsarbeit von K. Kunzi-Rapp [KUN95].

¹ Trennmembran im Hühnereier zwischen Eiweiß und Luftsack zum Gasaustausch zwischen dem Blutkreislauf des Embryos und der Luft

4. Ergebnisse

4.1 Untersuchungen zum möglichen Einsatzgebiet des Hochleistungs-Diodenlasersystems bei Weichgewebeablation

Um die Eignung des Hochleistungs-Diodenlasersystems in der Medizin zu untersuchen, wurden unterschiedliche Einsatzbereiche in Betracht gezogen. Da die für dieses System verwendeten Wellenlängen vor allem in Blut absorbiert werden (siehe Abbildung 2.3 und Abbildung 3.1), schränkt die Auswahl auf gut durchblutete Gewebe ein. In diesem Bereich ist Lungengewebe von besonderem Interesse, da hier spezielle Anforderungen an die Operationstechnik gestellt werden, insbesondere muss das behandelte Areal sowohl Blut- als auch Luftdicht sein. Mit den heutzutage etablierten Operationsmethoden können daher nur große Lungensegmente abgetrennt werden (siehe Kapitel 2.2.1 und Abbildung 2.12). Eine gezielte und örtlich präzise Exzision geschädigter Lungenareale ist daher nur mit neuen Laseroperationstechniken durchführbar, wie sie in jüngster Zeit von Rolle *et al.* mit einem Nd:YAG-Lasersystem bei 1318 nm vorgestellt wurden [ROL02] [ROL03] .

Um möglichst realistische Einschätzungen der Leistungsfähigkeit des Lasersystems zu erhalten, wurden die Versuche an dem in Kapitel 3.5 und 3.6 beschriebenen Lungenperfusionmodell durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Weichgewebe-Ablationsexperimente sind in den Kapiteln 4.1.1 und 4.1.2 dargestellt.

Ein weiteres mögliches Einsatzgebiet stellt die Verödung von Blutgefäßen dar, wie sie in vielen Bereichen der modernen Medizin – wie z. B. in der

Tumorthherapie oder kosmetischen Chirurgie – benötigt wird. Um eine direkte Bestrahlung der Blutgefäße zu ermöglichen, wurde – erstmals für Untersuchungen dieser Art – das in Kapitel 3.7 beschriebene Hühnerei-Modell verwendet. Die Ergebnisse hierzu finden sich in Kapitel 4.1.3.

4.1.1 Einfluss der Perfusion

Zur Untersuchung der Schädigungs-Charakteristik der Ablation durch die Hochleistungs-Diodenlaserstrahlung wurden Einzelpulse und Pulsfolgen definierter Dauer und Wiederholrate an dem durchbluteten Gewebe appliziert. Der Grad der Schädigung wurde durch Gewebeschnitte ermittelt. Um die Unterschiede zwischen perfundiertem und nicht perfundiertem Gewebe zu dokumentieren, wurden jeweils ein Puls mit 1000 ms Pulsdauer und 2 Pulse mit jeweils 500 ms Pulsdauer und einem Abstand von 500 ms (entsprechend einer Repetitionsfrequenz von 1 Hz) appliziert. Die Leistung wurde dabei zwischen 50 und 150 W variiert, entsprechend einer Leistungsdichte von $70,4 \text{ W/cm}^2$ bis $212,2 \text{ W/cm}^2$. Da bei den Versuchen mit 50 W keine reproduzierbare Schädigung bzw. nur eine geringfügige Alteration der Pleura¹ beobachtet wurde, wurden diese Messungen nicht zur Auswertung herangezogen.

Am deutlichsten manifestiert sich der Unterschied zwischen den Geweben durch den roten Hof, der sich um die Koagulationszone ausbildet. Diese Ansammlung von Blut grenzt den Bereich zu vitalem Gewebe klar ab und fehlt bei nicht perfundierter Lunge. Ein Vergleich zwischen perfundiertem und nicht perfundiertem Lungengewebe ist in Abbildung 4.1 und Abbildung 4.2 dargestellt. Mit steigender Hämoglobinkonzentration im Perfusat nimmt auch die Ausprägung dieses Saums zu. Bei unzureichender peripherer Perfusion beobachtet man auch ein Abreißen des Saums zur Pleura hin.

¹ Dünne, glatte Hautschicht um die Lunge, siehe Kapitel 2.2.1

4. Ergebnisse



Abbildung 4.1: Perfundiertes Lungengewebe nach Applikation eines Pulses mit 100 W und 1000 ms Pulsdauer. Ein deutlicher Saum ist sichtbar.

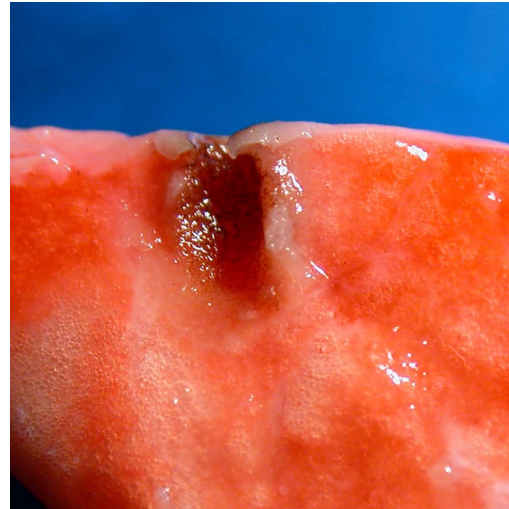


Abbildung 4.2: Nicht perfundiertes Lungengewebe nach Applikation eines Pulses mit 100 W und 1000 ms Pulsdauer. Es ist kein Saum und stärkere Karbonisation am Laserkrater erkennbar.

Wie aus den Abbildungen bis 4.5 ersichtlich, unterscheiden sich die Kratertiefen bei nicht durchblutetem und bei perfundiertem Lungengewebe innerhalb der Fehlergrenzen nicht signifikant. Die Tiefen steigen von 1 mm bei 50 W bis 3,5 mm bei 150 W linear an, wobei die Steigung bei zwei applizierten Pulsen geringer ausfällt. Da die Tiefe der Krater in diesem Fall schon bei 75 W etwa doppelt so groß ist wie bei einem Puls, ist diese Bestrahlungsart offenbar effektiver. Bei hohen Leistungen gleichen sich die Ergebnisse wieder.

Einen deutlicheren Unterschied findet man dagegen bei den Ergebnissen aus den Messungen mit 2 Pulsen, wie sie in Abbildung 4.6 dargestellt ist. Dort liegen die Kraterbreiten für perfundierte Lungen oberhalb derer der nicht perfundierten. Da eine ähnliche Tendenz auch in der Kratertiefe zu erkennen ist, könnte es mit der erhöhten Schmauchentwicklung bei nicht perfundiertem Gewebe zusammenhängen. Der zweite Puls wird stärker vom Schmauch absorbiert und die effektive Leistung auf dem Gewebe somit abgeschwächt. Entsprechend erkennt man bei visueller Untersuchung der Kraterschnitte deutliche Unterschiede im Saumbereich. Wie man beim Vergleich von Abbildung 4.1 und Abbildung 4.2 erkennt, ist bei nicht perfundierter Lunge der Nekrosebereich deutlicher ausgeprägt wohingegen

4. Ergebnisse

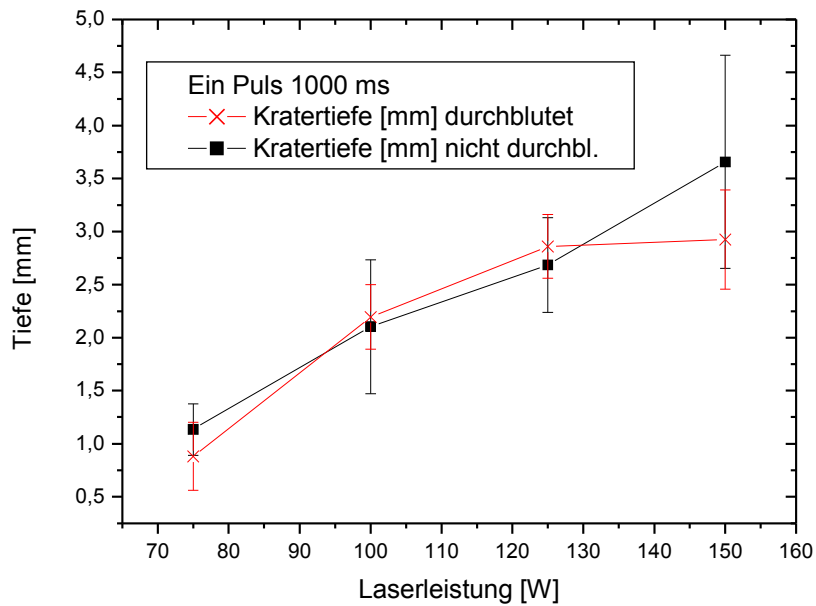


Abbildung 4.3: Kratertiefe (A) für einen Puls (1000 ms) bei steigender Laserleistung, durchblutetes und nicht durchblutetes Gewebe im Vergleich.

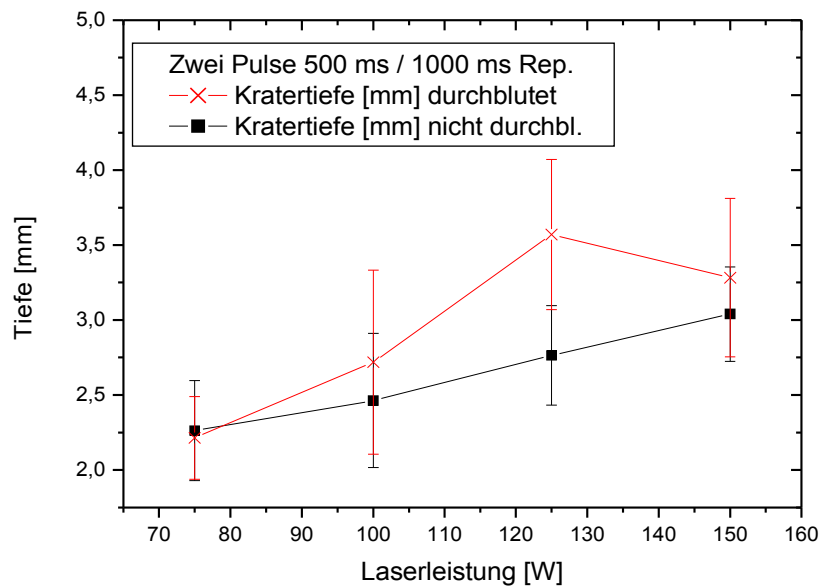


Abbildung 4.4: Kratertiefe (A) bei steigender Laserleistung für zwei Pulse, Vergleich von durchblutetem und nicht durchblutetem Gewebe.

4. Ergebnisse

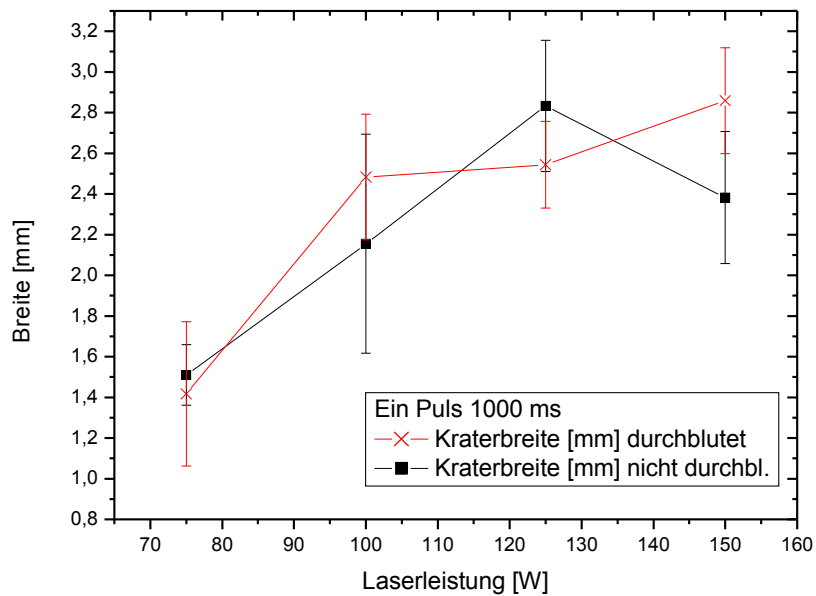


Abbildung 4.5: Kraterbreite (F) für einen Puls (1000 ms) bei steigender Laserleistung.

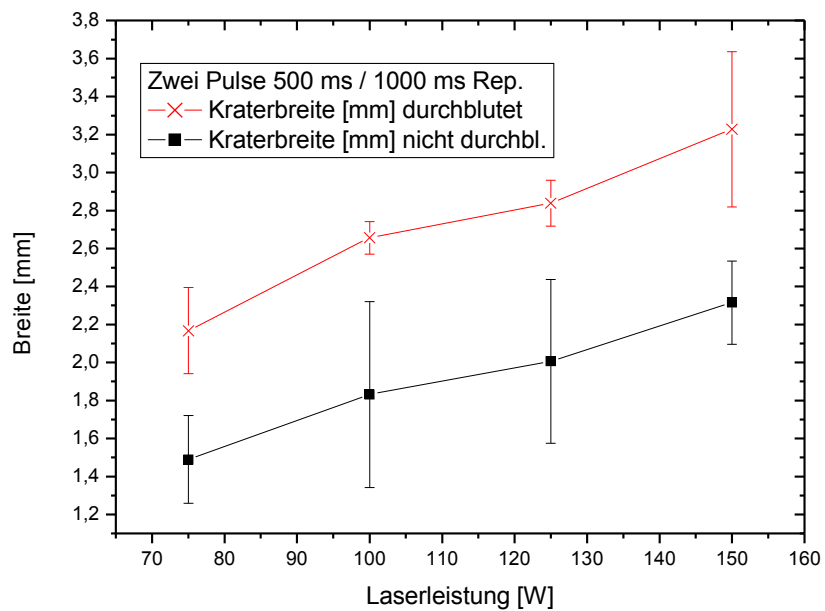


Abbildung 4.6: Kraterbreite (F) für zwei Pulse (500 ms Dauer, 500 ms Abstand) bei steigender Laserleistung.

4. Ergebnisse

sich der Koagulationssaum bei durchblutetem Gewebe deutlicher abhebt und von dem bereits erwähnten Hof umgeben ist.

Der Ablationsvorgang selbst und somit auch die Kratertiefe sind also weitgehend unbeeinflusst von der Perfusion des Gewebes. Die Tiefenschädigung im verbleibenden Gewebe dagegen verringert sich mit der Durchblutung und dem damit verbundenen Wärmetransport erheblich, die jeweiligen Säume sind bei perfundierten Organen wesentlich geringer ausgeprägt.

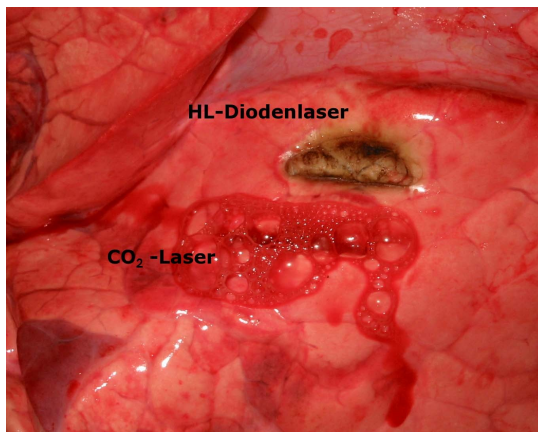


Abbildung 4.7: Schnitte in durchblutetem und beatmetem Lungengewebe mit einem CO₂-Laser (3 s mit 15 W Pulsbetrieb, 23 mJ 80 µs pro Puls) und dem Diodenlaser (100 W cw, 5 s).

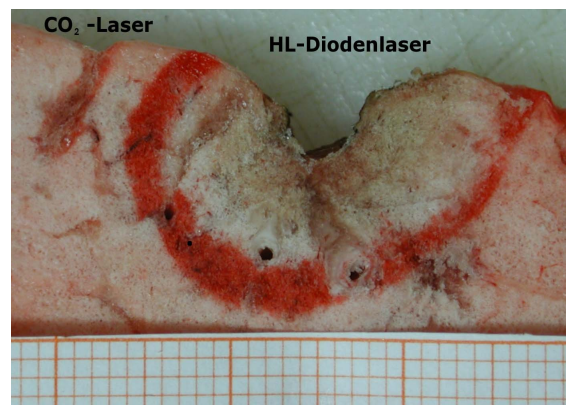


Abbildung 4.8: Gefrierschnitt des Gewebes aus Abbildung 4.7. Deutlich sichtbar ist der größere Schädigungssaum beim Diodenlaser.

Der Unterschied zu Schnitten mit einem Lasersystem, das unter anderem in der Chirurgie bereits etabliert ist, dem CO₂-Laser, ist in Abbildung 4.7 und Abbildung 4.8 dargestellt. Die eingestrahelte Leistung lag beim CO₂-Laser mit 80 µs-Pulsen bei 15 W, beim Diodenlaser bei 100 W cw. Bei der Diodenlaserbestrahlung wurde für ca. 5 s eine pendelnde Bewegung ausgeführt, im anderen Fall wurde in ungefähr der gleichen Zeit der Schnitt in einer Bewegung gesetzt. Das Gewebe war durchblutet und man erkennt bei der an die Bestrahlung anschließenden Beatmung sehr deutliche Unterschiede. Zwar ermöglicht die CO₂-Laserstrahlung aufgrund ihrer geringen Eindringtiefe in das wasserhaltige Gewebe einen effektiven Schnitt, kann aber keinen blut- und luftdichten Verschluss des Areals herstellen. Dies erkennt man anhand der starken, aufgeschäumten Ausblutung aus dem Schnitt. Beim Diodenlaser bildet sich dagegen schon wäh-

rend der Bestrahlung der Saum um das bestrahlte Gebiet und man stellt keine Ausblutungen fest. Im Schnittbild erkennt man den durch die höhere Eindringtiefe und Leistung deutlich größeren Koagulationssaum, während man bei dem Schnitt durch den CO₂-Laser keine Schädigungszone erkennen kann.

Das Diodenlasersystem ist also grundsätzlich für die thermische Ablation an Lungengewebe geeignet, da es die eingangs genannten Anforderungen bezüglich Luft- und Blutdichtheit erfüllt.

4.1.2 Schädigungs-Charakteristik bei gepulster Bestrahlung

Um die Schädigungs-Charakteristik bei unterschiedlichen Bestrahlungsmodi zu untersuchen, wurden Messreihen mit einem Puls (1000 ms Dauer) und Pulsfolgen mit zwei und drei Pulsen (500 ms und 333 ms) bei äquivalenter Gesamtleistung appliziert. Um einen Vergleich zu höherer Gesamtenergie zu ermöglichen, wurden zusätzlich drei Pulse mit je 500 ms Dauer appliziert. Die teilweise deutlichen Überschneidungen in den Meßdaten sind durch die hohe Gewebeinhomogenität des Lungengewebes zu erklären. Trotzdem sind in den Graphen deutliche Tendenzen zu erkennen. Bei gleicher applizierter Gesamtenergie liefert die fraktionierte Bestrahlung eindeutig den effizienteren Gewebeabtrag und damit tiefere Krater (Abbildung 4.9) bei nahezu gleichem Kraterdurchmesser (Abbildung 4.10). Wie bereits beim Vergleich der perfundierten zur nicht perfundierten Lunge verdoppelt sich auch hier wieder die Kratertiefe von 1 mm auf 3 mm bei niedrigster Leistung und Applikation von zwei Pulsen mit 500 ms Dauer im Vergleich zu einem bzw. drei Pulsen bei insgesamt gleicher Bestrahlungsgesamtleistung (Abbildung 4.9).

4. Ergebnisse

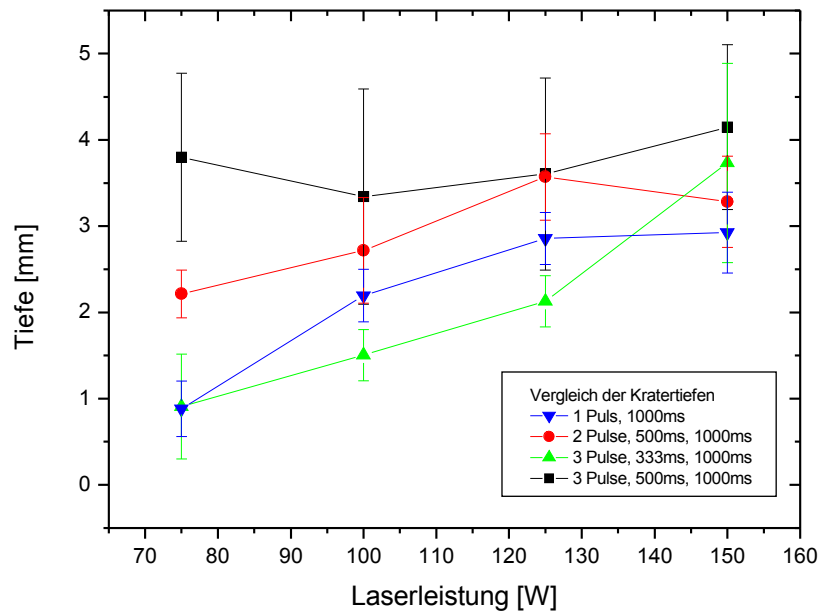


Abbildung 4.9: Kratertiefen im Verhältnis zur Laserleistung bei unterschiedlichen Pulsfolgen und Pulslängen.

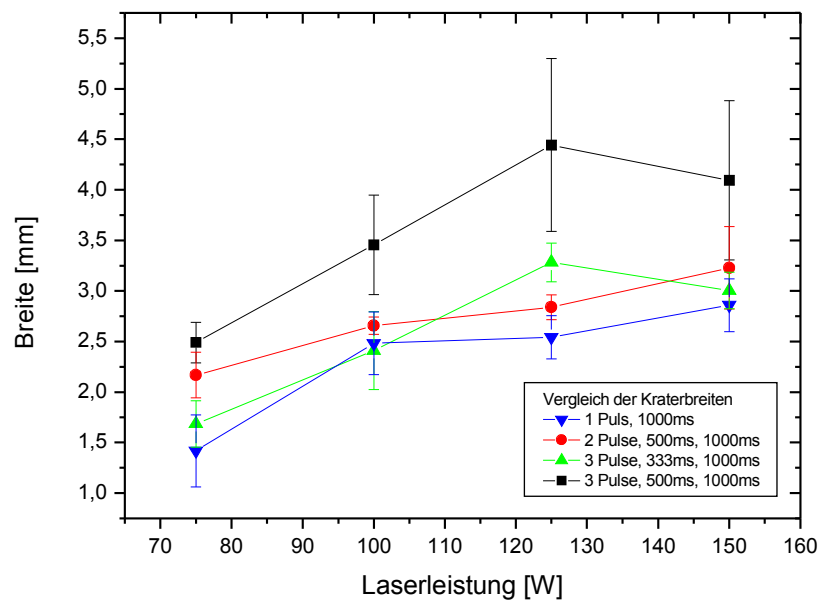


Abbildung 4.10: Kraterbreiten im Verhältnis zur Laserleistung bei unterschiedlichen Pulsfolgen und Pulslängen.

4. Ergebnisse

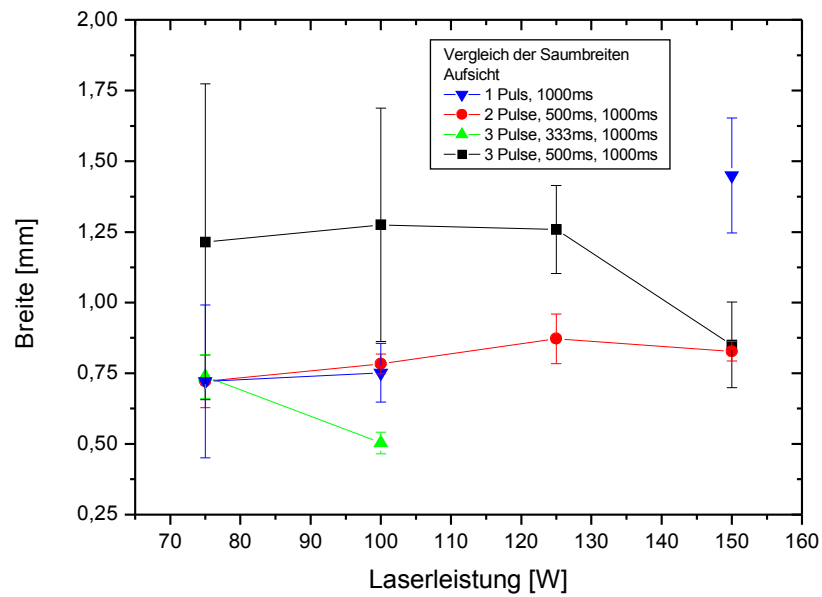


Abbildung 4.11: Saumbreiten (in Aufsicht, weiß, (G)) im Verhältnis zur Laserleistung bei unterschiedlichen Pulsfolgen und Pulslängen.

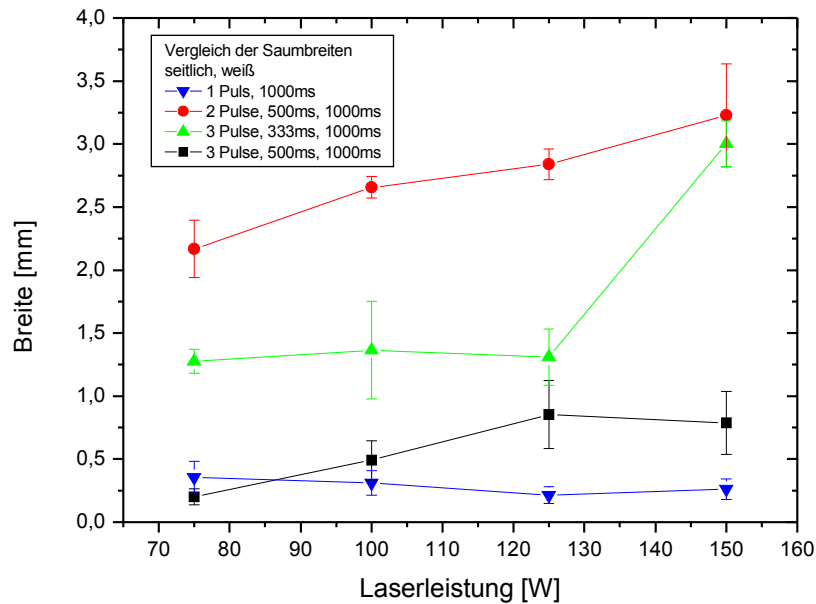


Abbildung 4.12: Saumbreiten (im Schnittbild, weiß, (D)) im Verhältnis zur Laserleistung bei unterschiedlichen Pulsfolgen und -längen.

4. Ergebnisse

Die Saumbreiten aus den Messungen bei Aufsicht auf die Lungenoberfläche und bei Ermittlung aus den Schnittbildern unterscheiden sich sehr stark, sowohl in den absoluten Werten als auch im Verhältnis der unterschiedlichen Bestrahlungsarten. Die schwächer hervorgehobene Gewebeveränderung an der Oberfläche erklärt sich einerseits durch die schlechtere periphere Durchblutung des Gewebes und andererseits durch die erschwerte Beurteilung des Saums durch die Austrocknung und Verfärbung des Gewebes, so dass die Ergebnisse aus den Messungen an den Gewebelängsschnitten (Abbildung 4.12) als die genaueren anzusehen sind.

Die Breite des roten Saumes (H) bzw. (D)-(E) (siehe Abbildung 3.14 und 3.15) variierte nicht erkennbar mit der Laserleistung oder den Pulsfolgen sondern blieb konstant bei etwa 1 - 1,5 mm.

Die theoretisch zu erwartenden Kratertiefen hängen mit der Eindringtiefe in das Gewebe zusammen. Wie in Kapitel 2.2.1 diskutiert ist physiologisches Lungengewebe stark streuend. Als Eindringtiefe der Strahlung erhält man für $\lambda \approx 900$ nm $1/\mu_g = 81$ μ m. Aus Abbildung 2.3 erhält man für die vorliegenden Wellenlängen die in Tabelle 4.1 gelisteten Werte für den Absorptionskoeffizienten μ_a und die Eindringtiefe $1/\mu_a$ für Wasser und Blut.

λ	H₂O		Hb		HbO₂	
	μ_a [mm ⁻¹]	$1/\mu_a$ [mm]	μ_a [mm ⁻¹]	$1/\mu_a$ [mm]	μ_a [mm ⁻¹]	$1/\mu_a$ [mm]
804	0,94	1,1	0,49	2,0	0,56	1,8
923	0,43	2,3	0,52	1,9	0,82	1,2
933	0,65	1,5	0,50	2,0	0,81	1,2

Tabelle 4.1: Wellenlängenspezifische Absorptionskoeffizienten und Eindringtiefen für die Hauptabsorptionskomponenten in Lungengewebe.

Die Kratertiefen für unterschiedliche Laserleistungen aus Abbildung 4.3, 4.4 und 4.9 liegen zwischen 1 mm für 75 W und 4 mm für 150 W. Für den Schädigungssaum um den Kraterrand sind noch etwa 0,5 bis 2 mm dazuzurechnen, sodass die Bedingungen für ein „thermal confinement“ hier nicht erfüllt sind. Neben der Wärmepropagation während des Laserpulses spielt jedoch auch die starke Schrumpfung des Lungengewebes eine Rolle,



Abbildung 4.13: Histologischer Schnitt durch einen Ablationskrater in Lungengewebe, Laserleistung 100 W, Pulsdauer 500 ms.

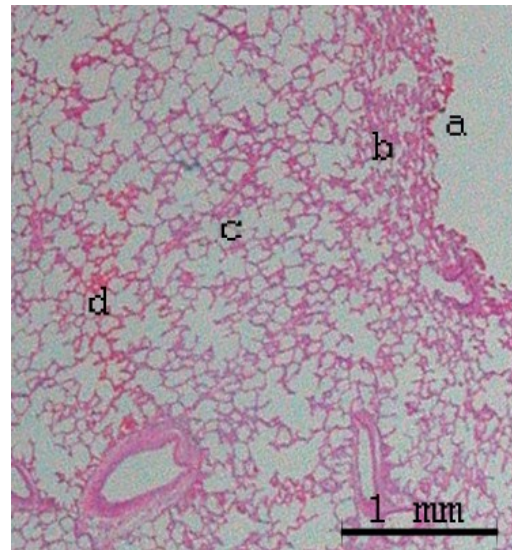


Abbildung 4.14: Ausschnittsvergrößerung aus Abbildung 4.13, (a) Karbonisationsspuren, (b) Schrumpfung am Kraterrand, (c) Zwischenbereich ohne pathologische Veränderung und (d) roter Saum.

wie man an den Kraterbreiten sieht, die um das fünf- bis zehnfache vom Fokaldurchmesser von 0,3 mm abweichen. Zu diesem Effekt trägt desweiteren die Streuung des Laserlichtes im Gewebe bei.

In den histologischen¹ Gewebeschnitten (Abbildung 4.13 und 4.14) sind die unterschiedlichen Zonen der Gewebeveränderung und die jeweiligen Auswirkungen zu erkennen. Im Krater selbst (a) und an den unmittelbaren Randbereichen (b) finden sich Karbonisationsprodukte, wie sie in Abbildung 4.15 als schwarze Fragmente zu erkennen sind. Am Kraterrand ist das Gewebe (b) durch die Schrumpfung stark komprimiert, wie in Abbildung 4.14 dargestellt. Die Alveolen im Bereich zwischen diesem Areal und dem Saum (c) sind zwar pathologisch² unauffällig, es finden sich jedoch nahezu keine Erythrozyten³. Im Bereich des Saumes dagegen manifestiert sich eine signifikante Ansammlung roter Blutkörper, vornehmlich im Stützgewebe und vereinzelt auch in den Alveolarräumen. Die Zellen im Zwischenbereich (c) bzw. deren Zellmembrane sind nach Abbildung 3.17

1 Histologie: Lehre von den Geweben des Körpers

2 abnorm oder krankhaft

3 rote Blutkörper

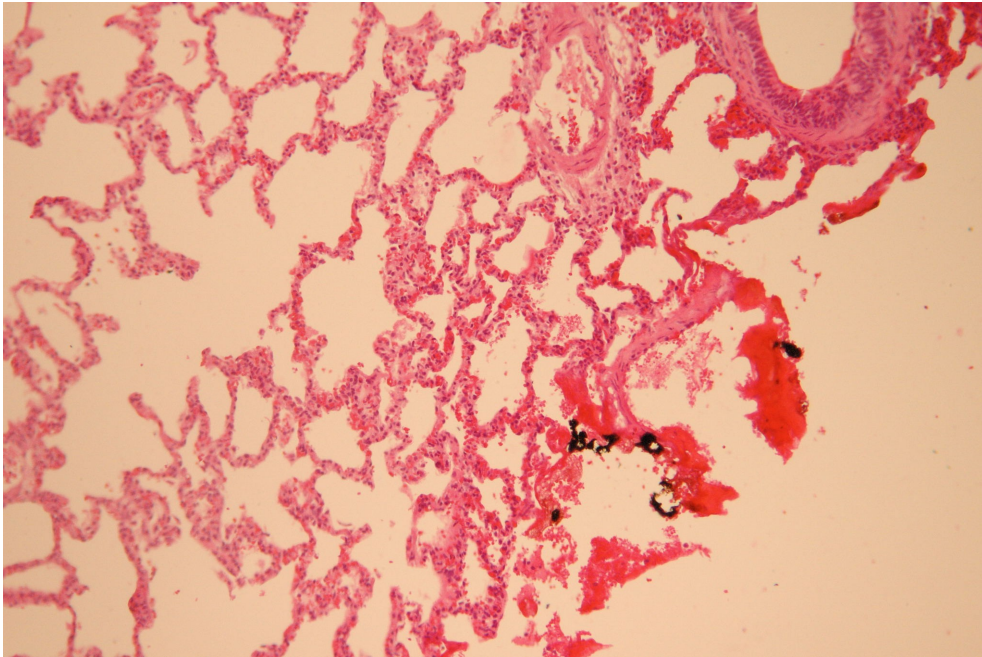


Abbildung 4.15: Vergrößerung des Bereichs (a) und (b) aus Abbildung 4.14. Auf der rechten Seite des Bildes ist der Kraterrand zu sehen, hellrot erkennt man die koagulierten Bereiche sowie schwarze Karbonisationsfragmente.

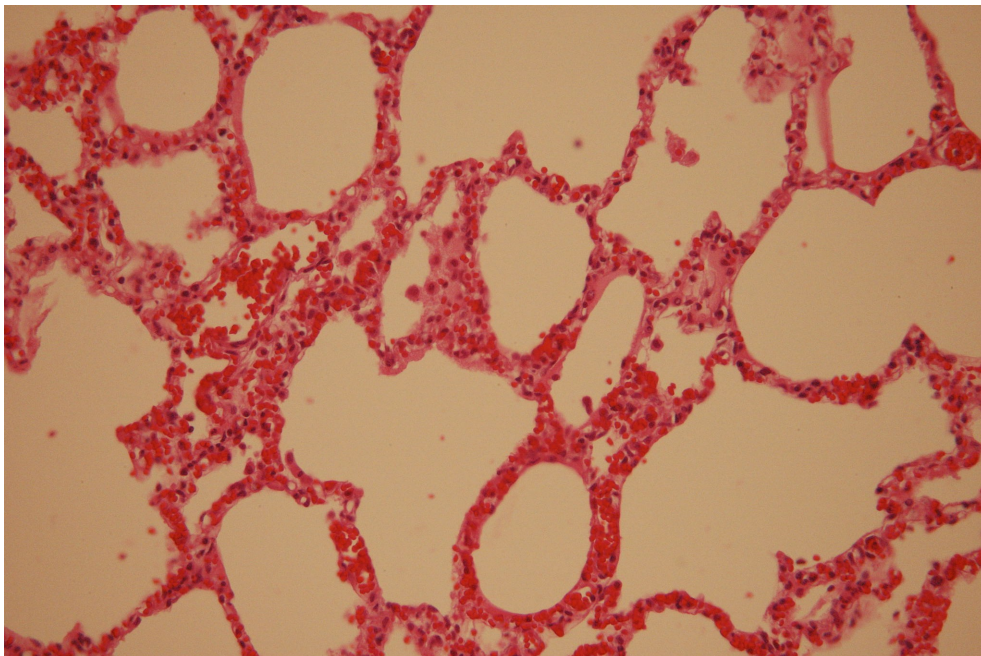


Abbildung 4.16: Vergrößerung des Bereichs (d), dem Blutsaum, aus Abbildung 4.14. Die dunklen Punkte sind Zellkerne, die Erythrozyten sind hellrot dargestellt und treten in den Alveolarräumen und in dem Stützgewebe auf.

4. Ergebnisse

(Trypanblaufärbung) zwar geschädigt, weisen aber keine Merkmale einer Koagulation – wie sie in dem Randbereich in Abbildung 4.15 hellrot zu sehen ist – auf. Somit wurden auch die Erythrozyten nicht koaguliert und müssen aus diesem Bereich verdrängt worden sein. Als ursächlicher Effekt könnte eine Druckwelle oder thermische Einflüsse (unterhalb der Koagulationsgrenze) in Frage kommen. Da ein solcher Blutsaum auch bei den Untersuchungen von Mols *et al.* [MOL04] bei cw-Applikation von Laserlicht an nicht perfundierten, schlachtfrischen Lungen beobachtet wurde, scheint ein thermischer Effekt wahrscheinlich. Weitere Untersuchungen über Temperaturmessungen in situ während der Laserbestrahlung könnten darüber Aufschluss geben.

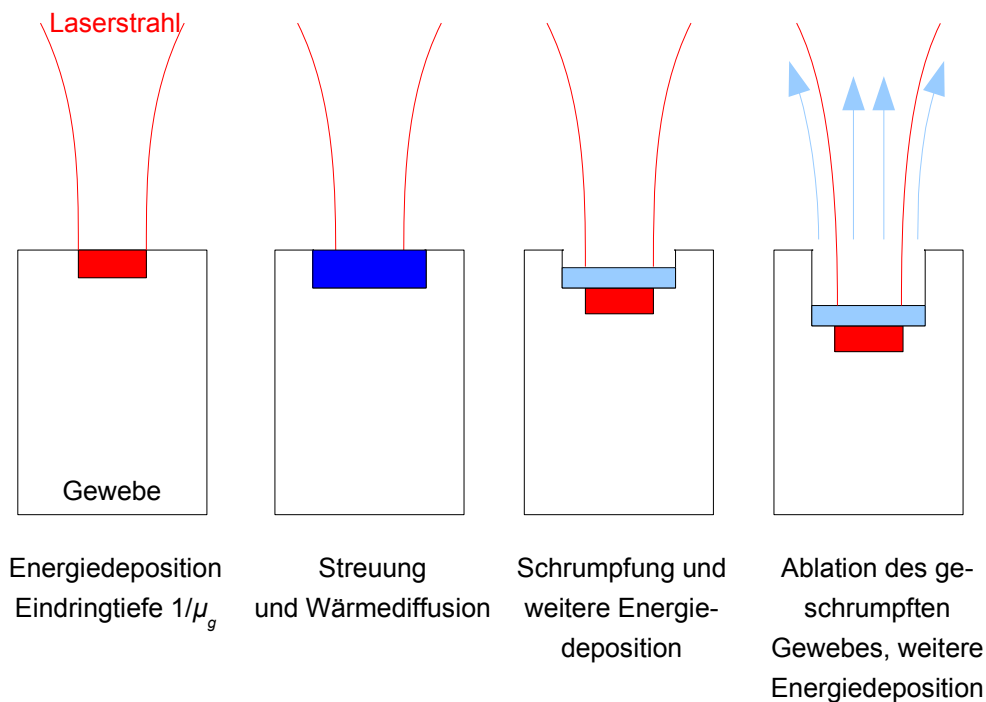


Abbildung 4.17: Modell der Ablation von Lungengewebe durch die Hochleistungs-Diodenlaserstrahlung.

Der Anstieg der Ablationstiefe mit zunehmender Laserleistung kann über die beschriebene Schrumpfung des Gewebes begründet werden, schematisch ist ein Modell dieses Ablaufs in Abbildung 4.17 dargestellt. Durch die geringe Eindringtiefe von $81 \mu\text{m}$ bei physiologischem Lungengewebe wird zunächst eine sehr hohe Energiedichte in einem kleinen Volumen

4. Ergebnisse

deponiert, die sich über Streuung und Wärmediffusion in das umliegende Gewebe verteilt. Dieses Material wird aufgrund der Temperaturerhöhung schrumpfen und seine Absorptionseigenschaften drastisch ändern, die Eindringtiefe wird um einen Faktor 20 auf 1,6 mm für Blut ansteigen. Effektiv wird sich die Eindringtiefe aber nur verdoppeln, da die Strahlung nach der geschrumpften Schicht wieder auf physiologisches Gewebe trifft. Findet dieser Prozess auf einer Zeitskala im ms-Bereich statt, also noch während des Laserpulses, und ist er temperaturabhängig, so kann durch eine zunehmende Verdichtung des Gewebes durch die Schrumpfung eine effektivere Ablation erreicht werden. Nach erfolgtem Materialauswurf kann dieser Prozess noch während des Pulses erneut beginnen. Bei einer Kratertiefe von 1 mm sind etwa 13 Schrumpfungsprozesse nötig, für einen Prozess werden also, bei einer Applikationsdauer von 1 Sekunde, 80 ms benötigt. Wird der Schrumpfungsprozess durch die bei höheren Leistungen ebenfalls erhöhte Temperatur beschleunigt, so kann während eines Pulses mehr Material ablatiert werden und die Kratertiefe nimmt zu. Kann dieser Prozess nicht mehr durch die leistungsbedingte Temperaturerhöhung beschleunigt werden, sondern ist durch die Schrumpfgeschwindigkeit des Gewebes limitiert, so stagniert die Kratertiefe für höhere Laserleistungen. Dieser Effekt kann aus den vorliegenden Messungen aufgrund der Fehlergrenzen quantitativ nicht bestätigt werden, jedoch zeigt sich in unterschiedlichen Messungen die Tendenz einer maximalen Kratertiefe bei etwa 125 W.

Versucht man, den Ablationsvorgang quantitativ zu beschreiben, muss man sich zunächst die Energie betrachten, die zum Verdampfen des Materials nötig ist. Hierfür wird die Wärmekapazität von Lungengewebe gebraucht, für die allerdings keine Literaturwerte existieren. Daher wird hier eine Abschätzung von Takata *et al.* verwendet, die für die meisten wasserhaltigen Gewebe gültig ist [TAK77]:

$$c = (1,55 + 2,8 \frac{\rho_w}{\rho}) \quad (4.1)$$

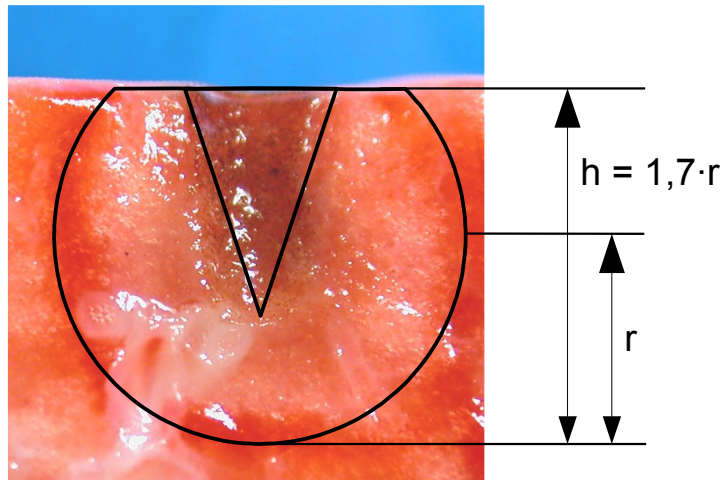


Abbildung 4.18: Näherungen für der Volumina der veränderten Gewebebereiche. Der Krater wird mit einem Kegel genähert, der Bereich innerhalb des roten Saums mit einem Kugelsegment der Höhe $1,7 \cdot r$.

Die Wärmekapazität c hat dabei die Einheit $[\text{kJ}/(\text{kg} \cdot \text{K})]$, ρ_w ist der Wassergehalt des Gewebes in $[\text{kg}/\text{m}^3]$ und ρ die Gewebedichte in $[\text{kg}/\text{m}^3]$. Für die Lunge erhält man bei einem Wasseranteil von 80% $c = 3,8 \text{ J}/\text{g} \cdot \text{K}$. Nähert man nun das Kratervolumen durch einen Kegel an (siehe Abbildung 4.18), so ergibt sich für den Fall der Lasereinwirkung eines 1 s-Pulses mit 75 W (Basisradius 0,7 mm und Höhe 1 mm) ein Volumen von $5,1 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3$ mit einer Masse von $2,2 \cdot 10^{-4} \text{ g}$. Um dieses Volumen von 37°C auf über 300°C aufzuheizen ($\Delta T = 300 \text{ K}$) muss die Energie

$$\Delta Q = m c \Delta T \quad (4.2)$$

aufgebracht werden. Für das Kegelvolumen erhält man demnach $\Delta Q = 0,25 \text{ J}$. Berücksichtigt man weiterhin für den Wasseranteil im Gewebe die Verdampfungsenthalpie H_v , also die Energiemenge, die zur Phasenumwandlung des Wassers nötig ist, so erhält man bei $H_v = 2080 \text{ kJ}/\text{kg}$ (bei 1013 mbar, 100°C) [DEM94] eine Energie von $\Delta Q_v = 0,45 \text{ J}$. Insgesamt werden zum Erwärmen und Verdampfen der Masse 0,70 J benötigt, weit weniger als durch den Laserpuls mit 75 J appliziert.

Da die Strahlung stark gestreut wird, muss auch die Energie in der Kraterumgebung berücksichtigt werden. Das von dem roten Hof umschlossene Volumen kann, wie in Abbildung 4.18 verdeutlicht, sehr gut mit einer

4. Ergebnisse

Kugelsegment der Höhe $h = 1,7 \cdot r$ genähert werden. Da histologisch keine Koagulation zu erkennen ist, kann die Temperatur 60°C nicht überschritten haben. Nimmt man die Kratertiefe von 1 mm und einen Saum von 2 mm an, so ergibt sich ein Volumen von

$$V = \frac{\pi}{3} h^2 (3r - h) = 0,2 \text{ cm}^3 \quad (4.3)$$

und eine Masse von 0,087 g. Geht man von einer Temperaturerhöhung von $\Delta T = 20 \text{ K}$ (von 35°C auf 55°C) aus, so ergibt sich eine Energie von $\Delta Q = 6,6 \text{ J}$, für das ablatierte Volumen verbleiben somit noch 68,4 J bzw. 91 % der Laserenergie. Da eine vollständige Absorption der Energie in dem Kratervolumen zu einer unrealistischen Temperatur über 35.000 K führen würde, müssen unterschiedliche Prozesse berücksichtigt werden. Eine Abschätzung für die diffus reflektierte bzw. remittierte Strahlung erhält man über die Albedo a . Sie ist in der medizinischen Physik definiert über das Verhältnis zwischen dem Abschwächkoeffizienten durch Streuung μ_s zum gesamten Abschwächkoeffizienten μ_g

$$a = \frac{\mu_s}{\mu_s + \mu_a} = \frac{\mu_s}{\mu_g} \quad (4.4)$$

Für Lungengewebe ergibt sich eine Albedo von $a = 0,93$, ein großer Teil der Laserstrahlung wird also diffus reflektiert bzw. aus den oberen Gewebeschichten rückgestreut werden. Haut beispielsweise besitzt eine vergleichbare Albedo und weist bei 800-900 nm eine Remission von 50-60 % auf [BER89]. Für Lungengewebe kann daher ein ähnlicher Remissionsfaktor angenommen werden. Desweiteren wird ein Teil der Energie das Gewebe über die Ablationsprodukte verlassen, es wird durch die hohe Leistungsdichte eine explosionsartige Verdampfung und Disruption größerer Partikel stattfinden, auf deren kinetische Energie ein weiterer Teil in der Bilanz entfällt. Zur Quantifizierung müsste die Partikelgeschwindigkeit und -Masse bestimmt werden. Diese Ablationspartikel und der Schmauch, die sich in Strahlrichtung ausbreiten, absorbieren und streuen wiederum das Laserlicht und führen zu einer Reduzierung der für den Ablationspro-

zess zur Verfügung stehenden Energie. Eine Anwendung des „Blow-off“ Modells mit einer Ablation erst nach dem Ende der Bestrahlung ist hier demnach nicht sinnvoll. Für eine Laserleistung von 150 W (Kraterradius 2,9 mm und Kratertiefe 3 mm) ergibt sich für das Halbkugelvolumen eine Energiedeposition von 30,6 J, der Großteil (80 %) muss also auch hier auf die oben beschriebenen Prozesse verteilt werden.

Da der Lasereinsatz in der Lungenchirurgie erst in jüngster Zeit durch Rolle *et al.* als Alternativmethode durch Entwicklung eines speziellen Nd:YAG-Lasersystems bei $\lambda = 1318$ nm etabliert wurde [ROL02] [ROL03] [ROL04], existieren noch keine Literaturwerte bezüglich Absorption, Schnitttiefe oder Koagulationssaum. Bei den klinischen Studien von Rolle war die Leistungsdichte etwa vergleichbar mit den hier verwendeten Werten. Sie betrug bei Rolle 24 kW/cm² (hier 70,4 kW/cm² bis 212,2 kW/cm²), mit einem Fokusdurchmesser von 400 μm (hier 300 μm).

Ein Vergleich der Messergebnisse oder der theoretischen Ansätze ist daher nicht möglich, die erzielten Resultate lassen jedoch – im Vergleich mit den von Rolle *et al.* publizierten Ergebnissen – einen Einsatz dieses Lasersystems im Bereich der Lungenchirurgie möglich erscheinen. Vor allem da der Leistungsbereich des Diodenlasersystems mit 175 W maximal applizierter Leistung bei weitem nicht ausgeschöpft wurde, ist eine Reduktion der Baugröße denkbar. Da Diodenlasersysteme darüberhinaus keine aufwändige Justage benötigen und damit sehr störunempfindlich sind, stellen sie unter Umständen eine Alternative oder Ergänzung zu YAG-Systemen dar.

4.1.3 Versuche mit dem Hühnermodell

Um die Verödung von Blutgefäßen als ein weiteres, mögliches Einsatzgebiet des Hochleistungs-Diodenlasersystems zu untersuchen, wurde das in Kapitel 3.7 vorgestellte Hühnermodell verwendet. Im Gegensatz zu den Experimenten am Lungenmodell aus dem vorhergehenden Kapitel wurde

4. Ergebnisse

hier räumlich hinter dem Laserfokus mit einem Strahldurchmesser von etwa 2 mm gearbeitet. Ein fokussiertes Applizieren der Leistung resultiert in starken Ausblutungen aus den Gefäßen, da die Leistungsdichte zu hoch ist und das Gewebe vaporisiert wird, bevor ein Wundverschluss erfolgen kann.

Bei den Bestrahlungen der Blutgefäße an der Chorioallantoismembran der Hühnereier mit dem Hochleistungsdiodenlaser zeigt sich grundsätzlich, dass relativ hohe Leistungen im Bereich von 300-350 W aber sehr kurze Pulszeiten von einigen Millisekunden nötig sind. Sowohl niedrigere Leistungen mit entsprechend erhöhten Wechselwirkungszeiten als auch höhere Leistungen mit minimal möglicher Pulsdauer führen zur Eröffnung der Blutgefäße und zu Ausblutungen in den Membranbereich.

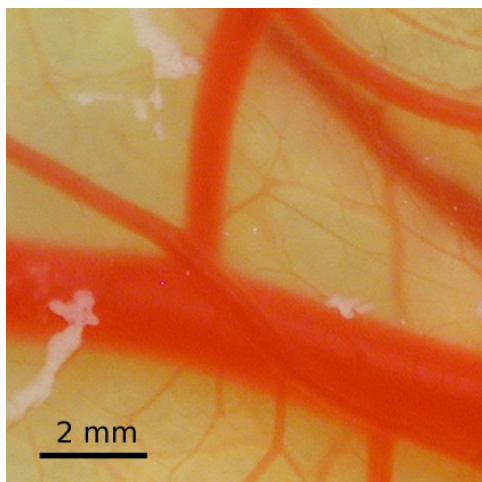


Abbildung 4.19: Blutgefäße auf der Chorioallantoismembran des Hühnereies vor der Bestrahlung.

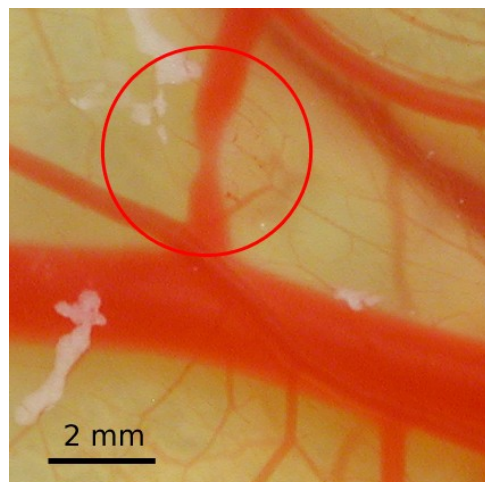


Abbildung 4.20: Verengung eines der Blutgefäße aus Abbildung 4.19 durch Bestrahlung mit 25 Pulsen von je 15 ms im Abstand von 85 ms bei 300 W Laserleistung.

In Abbildung 4.19 und Abbildung 4.20 ist der Effekt bei einer Bestrahlung eines Blutgefäßes von 750 µm Durchmesser mit 25 Pulsen von je 15 ms Dauer im Abstand von 85 ms bei 300 W Laserleistung dargestellt. Der Strahldurchmesser betrug 2 mm, die Leistungsdichte entsprechend 37,7 W/cm². Man erkennt im bestrahlten Bereich eine deutliche, etwa 1

4. Ergebnisse

mm lange Stenose¹ des Gefäßes ohne Ausblutungen. Anhand des Pulsierens der Gefäße konnte ein Blutfluss durch die Verengung hindurch festgestellt werden.

Dass auch eine spätere Erweiterung einer solchen Stenose durch nochmalige Laserbestrahlung möglich ist, zeigen die Abbildungen 4.21 und 4.22. Nach der Stenose eines Gefäßes durch 10 Pulse mit 7 ms Dauer und einer Frequenz von 10 Hz bei 350 W Laserleistung wurden räumlich versetzt an dem selben Gefäß nochmals 15 Pulse mit gleichen Parametern appliziert. Der Strahldurchmesser lag wieder bei 2 mm, die Pulsenergie betrug 35 J und die Leistungsdichte 44 W/cm². Man erkennt deutlich die Fortführung der Einengung ohne Unterbrechung des Blutflusses. Der ursprüngliche Durchmesser des Gefäßes betrug 600 µm und wurde durch die erste Laserbehandlung in einer Länge von 1,5 mm auf (300 ±20) µm reduziert. Die zweite Bestrahlung erweiterte diese Passage mit gleicher Verengung auf 3,5 mm.

Kleinere Gefäße in der bestrahlten Fläche werden vollständig verödet² und sind nicht mehr sichtbar, die Durchblutung wurde unterbrochen und das verbliebene Hämoglobin koaguliert.

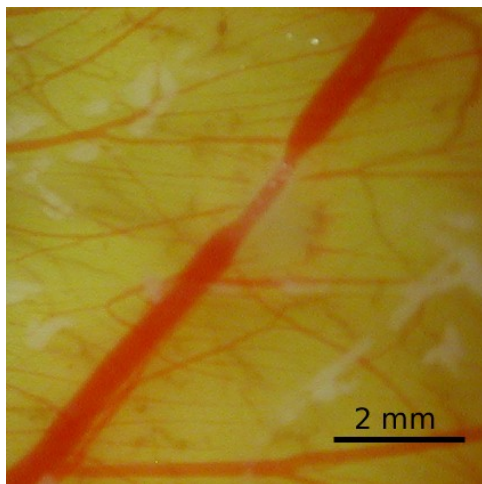


Abbildung 4.21: Stenose eines Gefäßes nach 10 Pulsen mit 7 ms Dauer im Abstand von 93 ms bei 350 W Laserleistung.

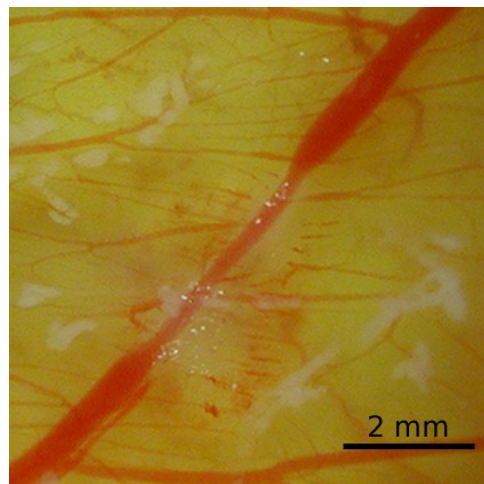


Abbildung 4.22: Ausweitung der Stenose aus Abbildung 4.21 durch nochmalige Bestrahlung mit 15 Pulsen gleicher Dauer, Frequenz und Leistung.

¹ Verengung von Hohlorganen oder Gefäßen

4. Ergebnisse

Eine Okklusion¹ eines größeren Gefäßes ist in Abbildung 4.23 und Abbildung 4.24 dargestellt. Bei gleichem Strahldurchmesser und Energiedichte wurden hier 15 Laserpulse mit je 10 ms Dauer bei 10 Hz appliziert und dadurch eine Verödung auf einer Länge von 2 mm erreicht. Der Gefäßdurchmesser betrug dabei 900 µm. Das dünnere Blutgefäß oberhalb des später verödeten hat sich durch die Bewegung des Embryos nach rechts verschoben und ist nur noch schwach sichtbar.

Es konnte somit eindrucksvoll demonstriert werden, dass das Hühnermodell als Tierversuchs-Ersatzmodell für Untersuchungen zur Gefäßverödung durch Laserlicht eingesetzt werden kann.

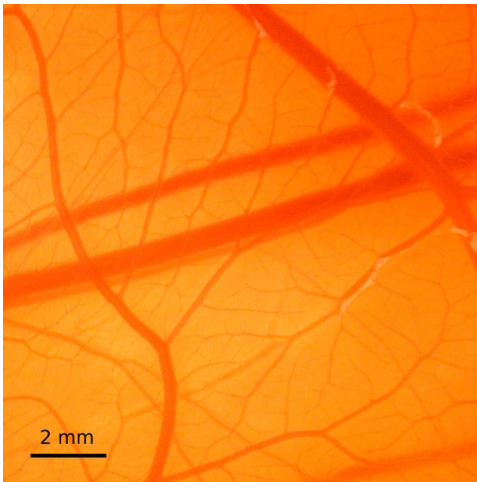


Abbildung 4.23: Blutgefäße vor der Laserbestrahlung.

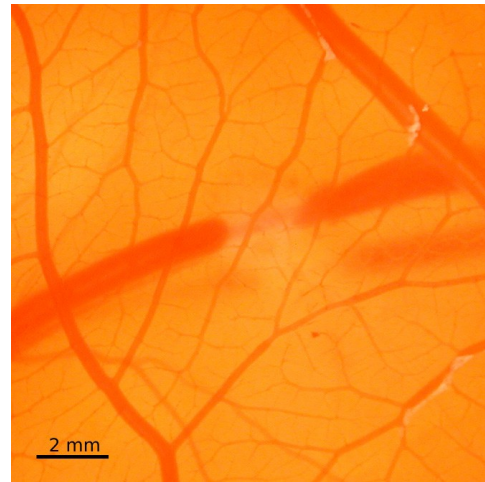


Abbildung 4.24: Okklusion eines 0,9 mm breiten Blutgefäßes aus Abbildung 4.23 durch Applizieren von 15 Pulsen mit 10 ms Dauer und 90 ms Abstand bei 350 W.

Desweiteren eignet sich das untersuchte Hochleistungs-Diodenlasersystem sehr gut zur großflächigen Verödung von Blutgefäßen mit einem Durchmesser bis zu einem Millimeter, ein Einsatz in der Dermatologie² oder der Ophthalmologie³ ist daher durchaus denkbar. Im Bereich der Dermatologie muss allerdings die Absorption der Haut berücksichtigt werden, hierfür wären weitere Untersuchungen nötig. In der Ophthalmologie wird häufig

² vollständig verschlossen

¹ Unterbrechung, Verschluss

² Fachgebiet der Medizin für Erkrankungen der Haut

³ Augenheilkunde

ein Veröden von Blutgefäßen auf der Retina oder im Glaskörpergewebe (z.B. beim sekundären Glaukom durch Neubildung von Gefäßen in das Glaskörpergewebe) nötig. Hierbei wäre allerdings eine Wellenlängenselektion vorteilhaft (wie sie vom Hersteller optional angeboten wird), da nach Abbildung 2.3 das Laserlicht bei $\lambda = 900$ nm im hauptsächlich aus Wasser bestehenden Glaskörpergewebe zu stark absorbiert würde.

Da der Leistungsbereich des Lasers mit 350 W noch nicht voll ausgeschöpft ist, scheint, ebenso wie in Kapitel 4.1.2, auch hier eine apparative Verkleinerung des Systems möglich, was den klinischen Einsatz begünstigt.

4.2 Hartgewebeablation durch fs-Laserpulse

Im Gegensatz zu dem vorhergehenden Kapitel, in denen die Laserstrahlung bei großen Strahldurchmessern (~ 2 mm) und mit relativ langen Pulsdauern und Durchschnittsleistungen eingesetzt wurde, gibt es in der Medizin viele Bereiche, in denen die Laserstrahlung sehr präzise und ohne Beeinflussung des umgebenden Gewebes appliziert werden muss. Das in Kapitel 2.2.2 dargestellte Operationsverfahren der Stapedotomie bzw. der Stapedektomie stellt einen dieser Bereiche dar. Die bisher verwendeten CO₂-Lasersysteme verursachen mit Pulsdauern im μ s-Bereich immer noch Irritationen des umgebenden Knochengewebes, mit Pulsdauern im Femtosekundenbereich könnte eine präzisere Ablation realisiert werden. Daher wurden die im folgenden beschriebenen Versuche mit dem in Kapitel 3.2 dargestellten Femtosekunden-Lasersystem durchgeführt. Durch eine Polarisator-Analysator Anordnung konnte die Ausgangsleistung des Systems variiert werden. Die Pulsdauer von 45 fs und die Zentralwellenlänge von $\lambda = 800$ nm blieben für alle Experimente unverändert.

4.2.1 Plasmaentstehung und Druckwelle

Über das in Kapitel 3.3 beschriebene Messverfahren der Kurzzeitfotografie konnte der Ablationsprozess an Hartgewebe in zeitlicher Auflösung dokumentiert werden. Es wurden unterschiedliche Materialien untersucht. Da die Mittelohrknochen zur Probengewinnung sehr schwer zugänglich sind, wurden zunächst Vorversuche mit Pertinax¹ und diversen Vergleichsmaterialien wie Stahl und Silizium vorgenommen. Wird die Probenposition nahe des Laserfokus gewählt, so ist das Verhalten der Materialien sehr ähnlich, da in allen Fällen ein Plasma im Probenmaterial erzeugt wird. Die hierzu benötigte Leistungsdichte von 10^{11} W/cm² für die meisten Festkörper wird im vorliegenden Fall schon durch leichtes Fokussieren des Laserstrahls erreicht. Dieses Plasma dehnt sich, wie in Kapitel 2.1.9 beschrieben, teilweise in die Atmosphäre vor der Probenoberfläche aus und führt zu einem starken, weißen Plasmaleuchten. Die dort ebenfalls erläuterte Plasmenentwicklung im Verlauf des Laserpulses konnte zwar aufgrund der erforderlichen Zeitauflösung im Femtosekundenbereich nicht dokumentiert werden, bei Variation der Laserintensität zeigt sich allerdings ebenfalls eine räumliche Verschiebung des Plasmas. Abbildung 4.25 stellt die Verschiebung des Plasmamaximums ohne Target für Pulsenergien zwischen 70 und 870 μ J dar. Die Laserleistung wurde dabei durch eine Polarisator-Analysator Anordnung variiert, die Bilder nach der Aufnahme invertiert und kontrastverstärkt. Man beobachtet zwei Effekte: zum einen wird das Maximum des Plasmas wie theoretisch beschrieben in Richtung des Lasers verschoben, zum anderen verjüngt sich der Plasmaschlauch bei zunehmender Leistung, was dem in Kapitel 2.1.9 erläuterten Selbstfokussierungseffekt zugeschrieben werden kann. Bei der hier verwendeten maximalen Pulsenergie von 870 μ J verschiebt sich die Position des Plasmamaximums um etwa 3 mm vom Fokus in Richtung Linse. Die Plasmaausdehnung senkrecht zur Strahlachse reduziert sich von etwa 60 μ m bei 150 μ J (mittlere Leistung 150 mW) auf ca. 50 μ m bei 870 μ J (870 mW). Wichtig werden diese Effekte vor allem dann, wenn die Position und Größe

¹ Hartes, isolierendes Schichtpressmaterial auf Kunstharzbasis

4. Ergebnisse

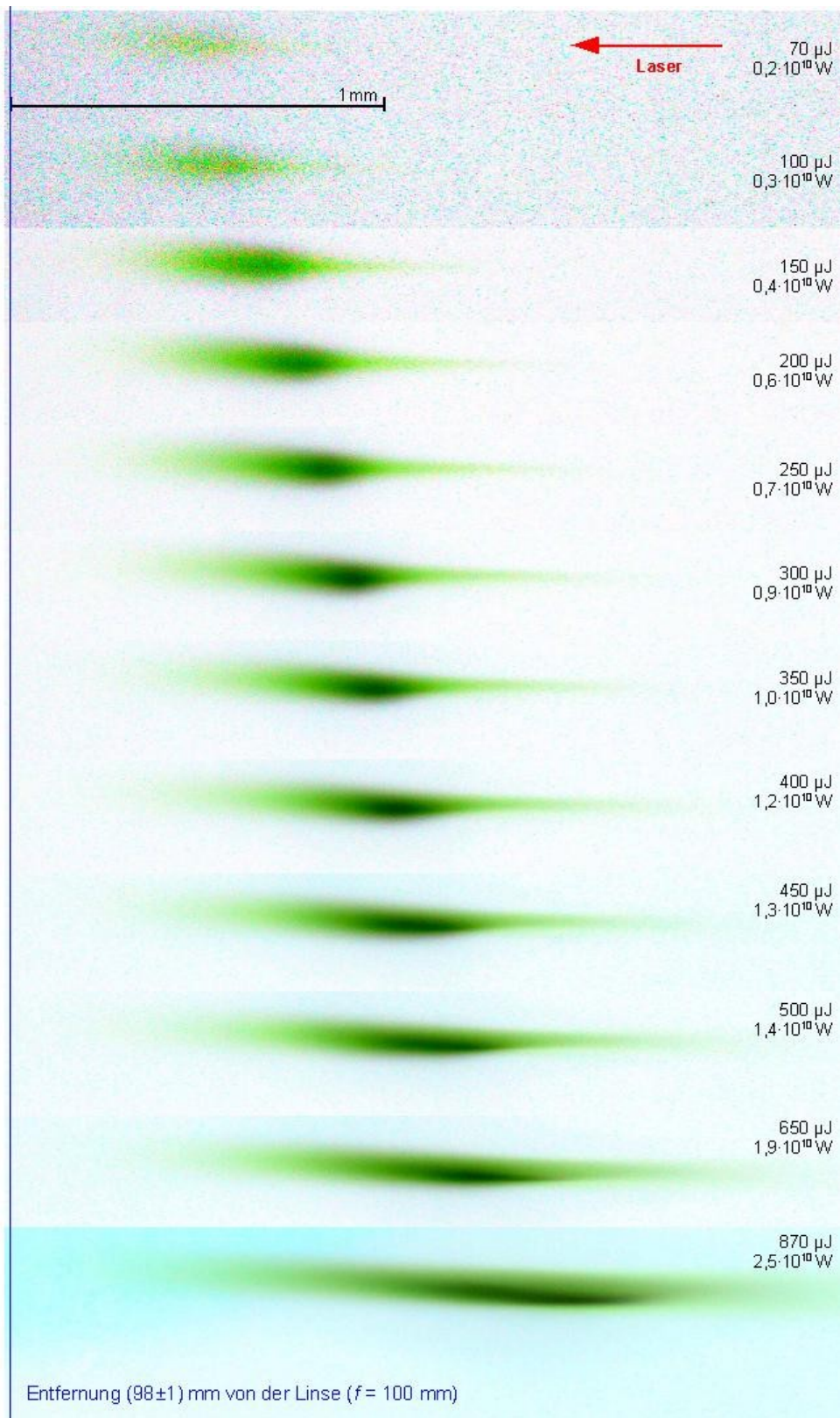


Abbildung 4.25: Position des Plasmas in Luft bei unterschiedlichen Laserleistungen.

4. Ergebnisse

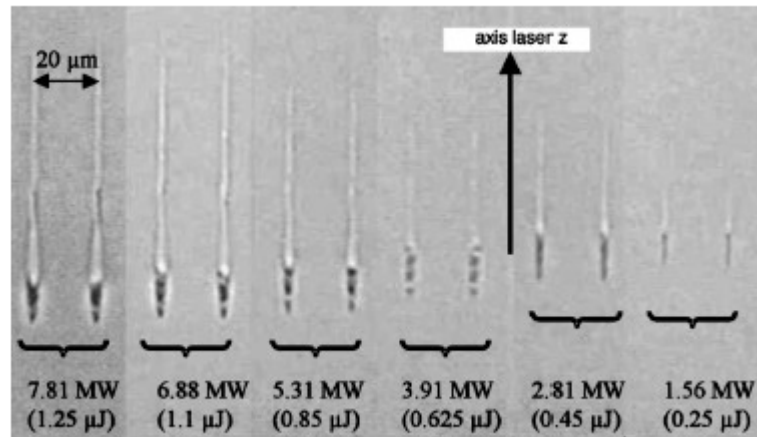


Abbildung 4.26: Defekte in Quarzglas durch fs-Laserstrahlung [COU05].

des Plasmas exakt vorbestimmt sein sollen, z. B. bei Operationen im ophthalmologischen Bereich oder auch in der Mittelohrchirurgie.

Vergleichbare Ergebnisse wurden von Couairon *et al.* für plasmainduzierte Defekte in Quarzglas publiziert. Die Laserwellenlänge betrug ebenfalls 800 nm, die Pulsdauer 160 fs, die Pulsenergien wurden wie in Abbildung 4.26 dargestellt variiert. Deutlich zu Erkennen ist die Filamentierung nach dem Plasma, wie sie in geringerem Ausmaß auch bei den Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit, dargestellt in, zu beobachten ist. Die Verschiebung des Plasmamaximums fällt dagegen bei Couairon mit ca. 20 µm deutlich geringer aus, was auf die erheblich größere Spanne in der Pulsleistung in den vorliegenden Messungen (70-870 µJ statt 0,25-1,25 µJ) zurückzuführen ist. Zu Beachten ist bei den Darstellungen in Abbildung 4.25, dass bei 70 mW die erste Plasmenentstehung ca. $(2,5 \pm 1)$ mm vor dem eigentlichen Laserfokus zu beobachten ist. Für den optischen Durchbruch in Luft ist eine Leistungsdichte $\geq 10^{14}$ W/cm² nötig [NIE03]. Bei den verwendeten Pulsen mit 870 mW mittlerer Leistung, entsprechend $2,5 \cdot 10^{10}$ W Pulsleistung, wird dieser Durchbruch ab einer Fokusfläche von $2,5 \cdot 10^{-4}$ cm² bzw. einem Radius von 89 µm erreicht. Bei Fokussierung eines gaussförmigen Strahls durch eine Linse erhält man wiederum ein Gaussprofil. Für den Tailenradius $w(z)$ entlang der Strahlachse gilt [DEM96]

4. Ergebnisse

$$w(z) = w_0 \left(1 + \left(\frac{\lambda z}{\pi w_0^2} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}} \quad (4.5)$$

wobei z der Abstand zum minimalen Tailenradius w_0 ist. Ist die Brennweite der Linse viel größer als der Strahlradius, gilt also $f \gg w_s$, so kann man w_0 wie folgt berechnen

$$w_0 = \frac{f\lambda}{\pi w_s} \quad (4.6)$$

Für den verwendeten Strahldurchmesser von 6 mm und einer Wellenlänge von 800 nm ergibt sich für $f = 100$ mm ein minimaler Fokusradius von 17 μm . Über

$$z_R = \frac{\pi w_0^2}{\lambda} \quad (4.7)$$

erhält man eine Rayleighlänge von $z_R = 283$ μm . Über Formel (4.5) lässt sich somit die Position berechnen, an der der fokussierte Strahl einen Durchmesser von 89 μm hat. Man erhält $z_{89} = 2,9$ mm, dies entspricht einem Abstand von 97,1 mm hinter der Linse. Die experimentell ermittelte Abstand für eine Leistung von 870 mW liegt bei $(96,7 \pm 1)$ mm zur Linse (siehe Abbildung 4.25) und damit im theoretisch zu erwartenden Bereich. Mit dem minimalen Fokusradius $w_0 = 8,5$ μm und der Schwellenleistungsdichte von 10^{14} W/cm² berechnet sich eine minimale mittlere Leistung von 8 mW, ab der ein Plasma entsteht. Die Leistung und Position, bei der experimentell erstmals ein Plasmaleuchten beobachtet wird, liegt bei 70 mW in einem Abstand von $(97,5 \pm 1)$ mm. Die Plasmalumineszenz reicht bei geringeren Leistungen nicht zum Nachweis über die Kamera aus.

Für die Abschätzung der maximalen Plasmalänge aus Formel (2.13) ergibt sich für eine Leistung von 70 mW ein z_{max} von 0,8 mm, bei 870 mW liegt z_{max} bei 2,9 mm. Diese Werte stimmen bis auf einen Faktor 2 mit den experimentell beobachteten Werten überein.

4. Ergebnisse

Laserleistung [mW]	Plasmalänge [mm]		
	gemessen ($\pm 0,5$ mm)	nach (2.13) (gerundet)	nach (2.13) Korrektur $\times 2$
70	1,4	0,8	1,6
100	1,8	1,0	1,9
150	2,2	1,2	2,4
200	2,6	1,4	2,8
250	2,9	1,6	3,1
300	3,3	1,7	3,4
350	3,4	1,9	3,7
400	4,2	2,0	4,0
450	4,6	2,1	4,2
500	4,5	2,2	4,4
650	4,4	2,5	5,1
870	5,6	2,9	5,9

Tabelle 4.2: Länge des Plasmaleuchtens in Abhängigkeit von der Laserleistung.

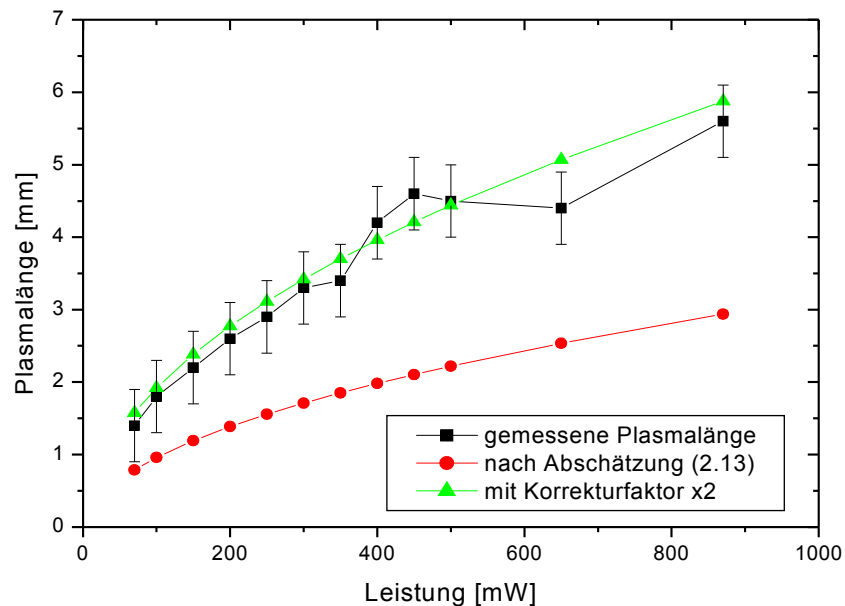


Abbildung 4.27: Vergleich der Plasmalängen aus der theoretischen Abschätzung nach Formel (2.13), den Meßwerten und einer um den Faktor 2 korrigierten Abschätzung nach (2.13).

4. Ergebnisse

Die Werte aus Tabelle 4.2 zur Länge des Plasmaschlauchs wurden mit Hilfe eines Messschiebers frei Hand bestimmt, daher die Ungenauigkeit von $\pm 0,5$ mm. Die Abweichung zu den Theoriewerten lässt sich einerseits dadurch erklären, dass das Plasma durch sein Leuchten nur schwer abzugrenzen ist, andererseits ist die Abschätzung ursprünglich für Pikosekundenpulse aufgestellt worden, eine Anpassung des Skalierungsfaktors wurde auch von Vogel *et al.* vorgeschlagen [VOG03]. Eine Skalierung mit einem Faktor 2 führt, wie in Abbildung 4.27 verdeutlicht, zu einer sehr guten Übereinstimmung mit den Theoriewerten.

Die zur Auswertung der Druckwelle herangezogenen Fotografien sind beispielhaft in Abbildung 4.28 dargestellt. Deutlich sichtbar ist die Wolke aus Ablationspartikeln, auf die später noch eingegangen wird. Desweiteren erkennt man die im folgenden untersuchte Druckfront. Bei der Ablation an den Hartgewebeprobe kann man aus Abbildung 4.29, eine Auswertung der Fotografien in Abbildung 4.30, die Entstehung der Schockwelle (16 ± 11) ns nach dem Ende des Laserpulses extrapolieren. Experimentell beobachtet man die aufgrund der Dichteveriation in der umgebenden Luft sichtbare Front allerdings erst nach 180 ns. Die Druckfront breitet sich

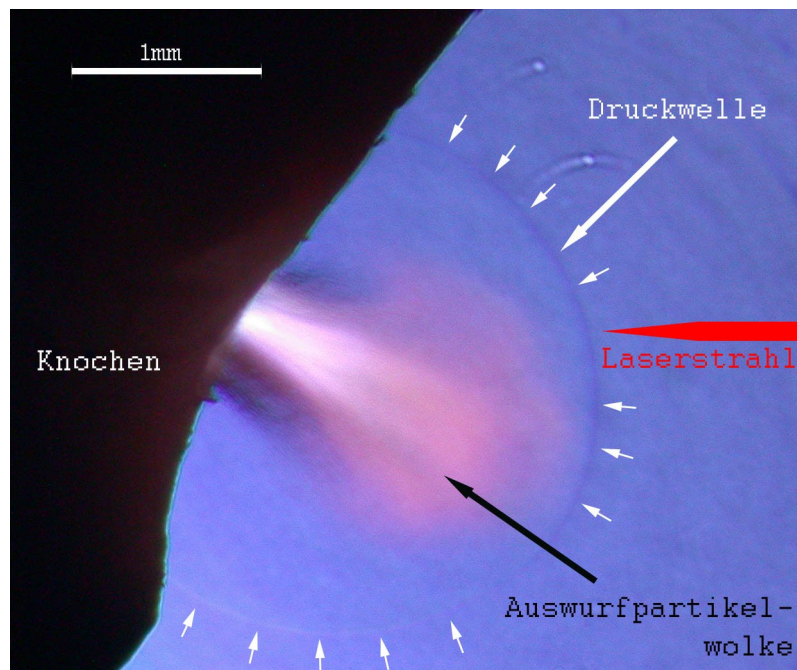
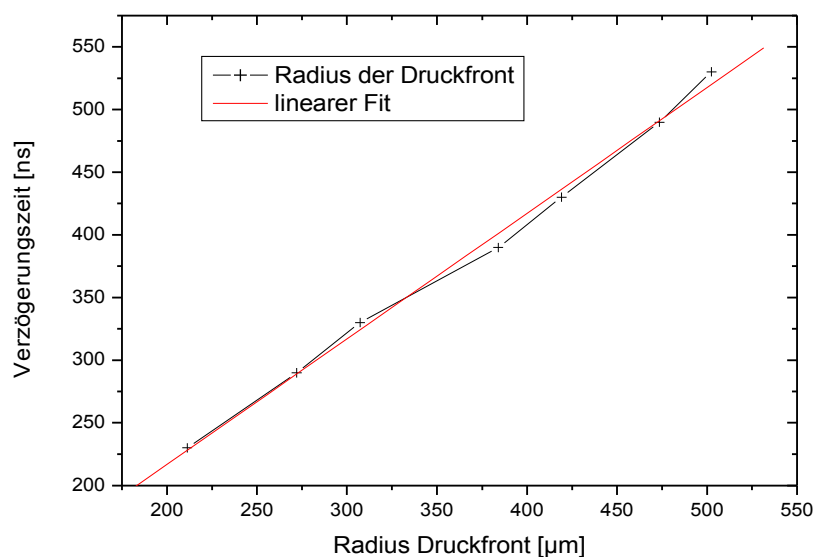


Abbildung 4.28: Ablation an Knochengewebe mit Erläuterungen zu den einzelnen Bildbereichen.

4. Ergebnisse



Lineare Regression: $Y = A + B * X$			
Parameter	Wert	Fehler	
A	16,47074	11,34488	
B	1,00193	0,02982	
R	SD	N	P
0,99779	7,86747	7	<0.0001

Abbildung 4.29: Zeitliche Entwicklung des Druckfrontradius und linearer Fit zur Bestimmung der Druckfrontgeschwindigkeit.

halbkugelförmig aus. Über die zum Anregungspuls verzögerten Momentaufnahmen kann man die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Wellenfront zu (1000 ± 30) m/s bestimmen. Rechnet man auf dieser Zeitbasis auf den Radius zurück, so müsste die Druckfront nach 180 ns einen Durchmesser von 196 µm haben. Dies entspricht etwa einem Drittel des Durchmessers des Laserspots, man kann also davon ausgehen, dass sich das Plasma in dieser Region ausbildet. Die Ausbreitung dieser Druckwelle kann durch weitere Druckfronten beeinflusst werden, wie sie z. B. durch Zünden eines Plasmas in der Luft entstehen können. Es ist daher wichtig, die Probe in genügendem Abstand vor dem Laserfokus zu platzieren um einen Luftdurchbruch, der bei den verwendeten Leistungsdichten auftritt, vor der Probenoberfläche zu vermeiden.

4. Ergebnisse

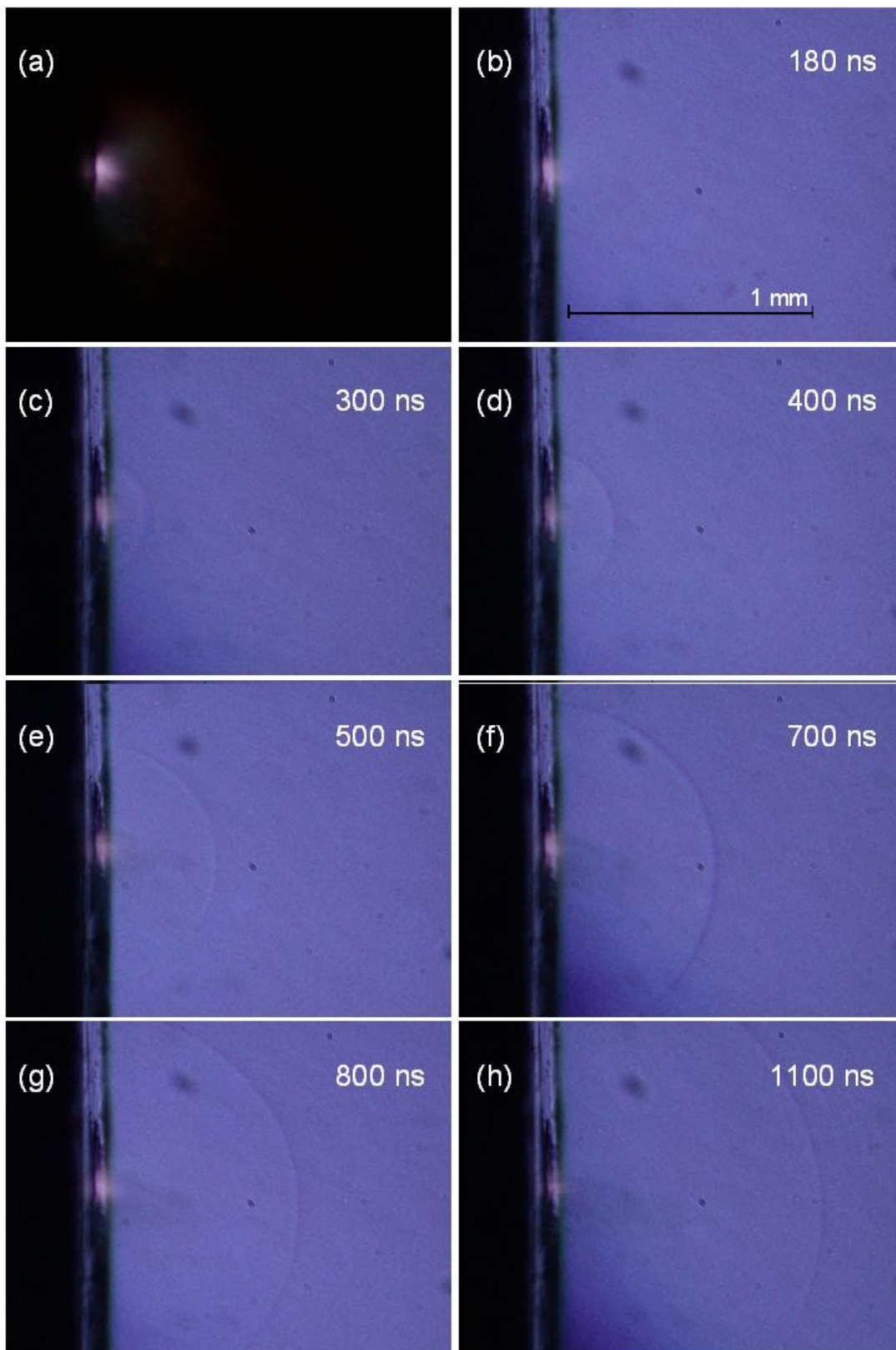


Abbildung 4.30: Zeitlicher Verlauf der halbkugelförmigen Druckwelle bei Ablation von Pertinax, (a) zeigt ein Photo ohne Hintergrundblitz.

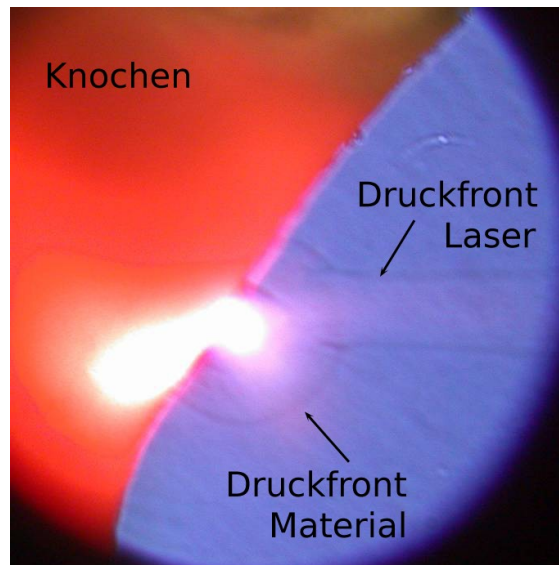


Abbildung 4.31: Knochenablation 290 ns nach dem Anregungspuls bei Probenabstand kurz vor dem Fokus. Zu erkennen sind die Druckfronten vom Plasma im Probenmaterial (halbkugelförmig) und in der Luft (parallele Fronten rechts). Die helle Keule nach links ist ein Reflex des Plasmaleuchtens auf der Probe.

Ein Beispiel für eine Plasmenentstehung in der Luft vor der Probenoberfläche längs des Laserstrahls ist in Abbildung 4.31 gegeben. Die Belichtung erfolgte in diesem Fall mit einer Verzögerung von 290 ns zum Anregungspuls, man erkennt deutlich die halbkugelförmige Druckwelle von der Probenoberfläche ausgehend (auf der linken Seite, durch das gestreute Anregungslicht rötlich leuchtend) und die Druckwelle längs des Anregungsstrahls (von rechts kommend).

Die beiden Druckfronten gehen an der Kontaktstelle ineinander über, diese Öffnung setzt sich im zeitlichen Verlauf fort. Das helle Plasmaleuchten ist im Zentrum des Bildes zu erkennen. Da die Entstehung der Druckwelle an der Probenoberfläche wie beim Luftdurchbruch etwa 200 ns nach Beginn des Laserpulses erfolgt, wird diese Front dem Zünden eines Plasmas im Material zugeschrieben.

Ein Beispiel für Laserablation an einem Amboss im theoretischen Fokus (Abstand Linse - Targetoberfläche 100 mm) und vor dem Fokus (Abstand Linse - Targetoberfläche 95 mm) ist in Abbildung 4.32 dargestellt. Da die Probe zwischen den beiden Beschussvorgängen zur Justage um 90° ge-

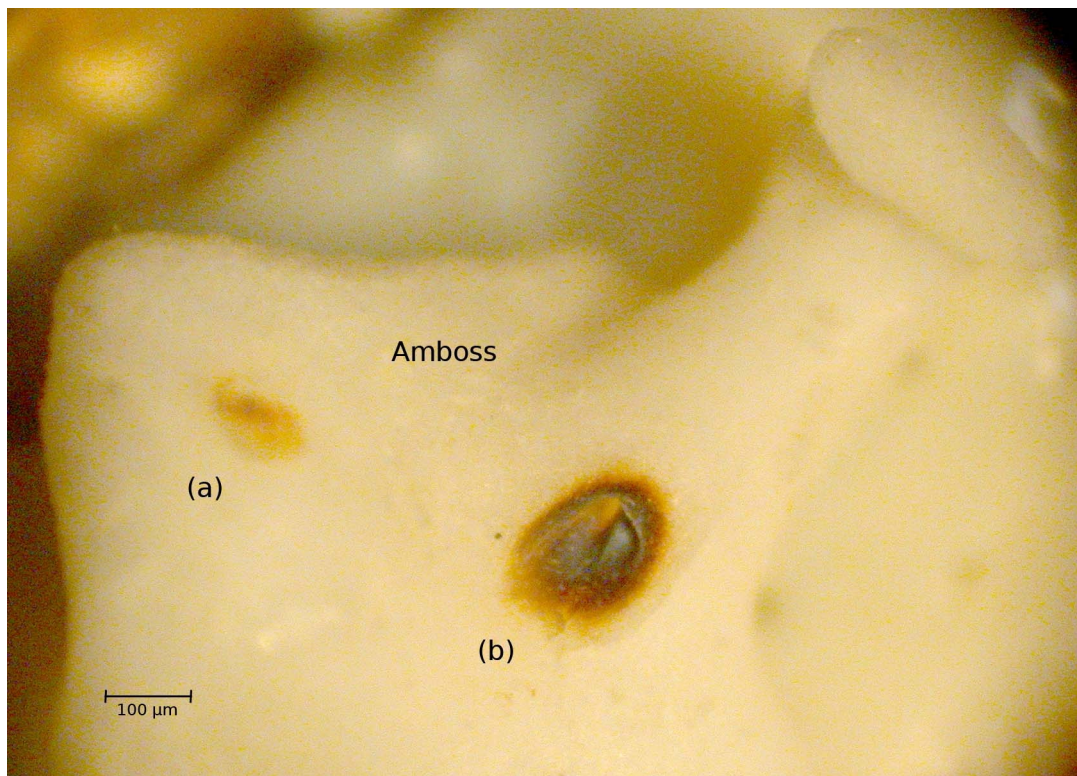


Abbildung 4.32: Bild eines Amboss aus einem Schweineohr mit zwei Beschusskratern durch jeweils 500 Laserpulse (1 kHz), (a) im Abstand von 95 mm zur Fokussierlinse ($f = 100$ mm) und (b) im Abstand von 100 mm. Die Probe wurde zwischen den beiden Beschüssen zur Justage um 90° gedreht.

dreht wurde, stehen auch die Hauptachsen der Beschusskrater jeweils im rechten Winkel zueinander. In den Vergrößerungen (Abbildung 4.33 und 4.34) dieser Ablationskrater, die jeweils bei 1 kHz durch 500 Laserpulse erzeugt wurden, erkennt man die ovale Form des Kraterrandes durch die 45° -Anordnung zur Strahlachse (siehe Versuchsaufbau in Abbildung 3.8). Man beachte hierbei den unterschiedlichen Maßstab in den Darstellungen. Im Vergleich der Abbildungen wird deutlich, dass die Ablation im theoretischen Fokusabstand von 100 mm eine größere Fläche einschließt ($100 \times 146 \mu\text{m}^2$) und zugleich wesentlich stärkere Karbonisation im Kraterumfeld verursacht. Platziert man die Probenoberfläche dagegen in einem Abstand von 95 mm zur Linse, also vor einem zu erwartenden Luftdurchbruch, so wird eine sehr präziser Materialabtrag erreicht, allerdings reduziert sich die betroffene Fläche auf ein Oval von $70 \times 100 \mu\text{m}^2$. Während also im letzteren Fall das Plasma im Targetmaterial entsteht und dort eine

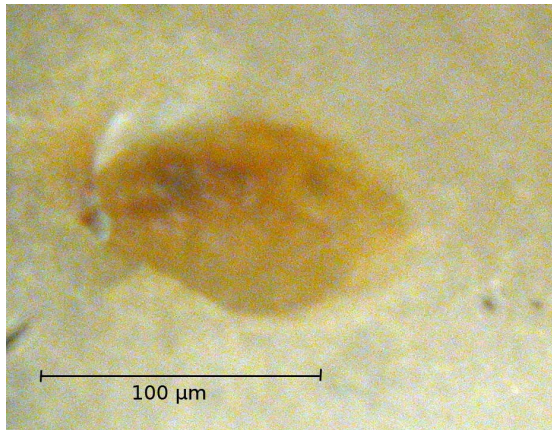


Abbildung 4.33: Krater (a) aus Abbildung 4.32 durch 500 Laserpulse im Abstand von 95 mm zur Fokussierlinse. Es wird eine ovale Ablationsfläche von $70 \times 100 \mu\text{m}^2$ erreicht, die Kraterränder sind sehr präzise.

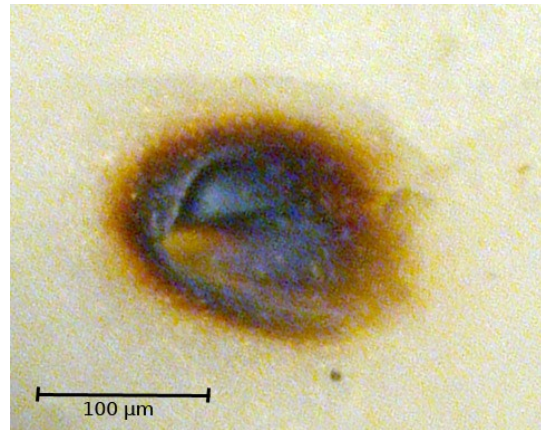


Abbildung 4.34: Krater (b) aus Abbildung 4.32 durch 500 Laserpulse im Abstand von 100 mm zur Fokussierlinse. Es wird eine ovale Ablationsfläche von $100 \times 146 \mu\text{m}^2$ erreicht, die Kraterränder sind stark karbonisiert.

örtlich definierte Ablation ermöglicht, wird im Fall der Probenpositionierung hinter einem Luftdurchbruch die Energie durch den defokussierten Laserstrahl sowie durch Photonen höherer harmonischer Frequenz, die im Plasma diffus erzeugt werden (SHG bzw. HHG¹, [BAU05]), im Gewebe deponiert. Dadurch wird die Präzision des Materialabtrags deutlich herabgesetzt und eine Wärmediffusion in das umgebende Gewebe ermöglicht, was zu der beschriebenen Karbonisation führt.

Werden also Femtosekundensysteme in diesem Leistungsbereich für Operationen an Knochengewebe eingesetzt, muss insbesondere darauf geachtet werden, an welcher Stelle vor dem Fokus bereits ein Plasma entstehen könnte. Bei Nichtbeachtung könnte die Druckwelle des Plasmaschlauchs Schäden im weiteren Umgebungsbereich des Operationsgebietes verursachen und der transmittierte Teil der Strahlung kann eine unkontrollierte Ablation auslösen.

¹ SHG, HHG: Second Harmonic Generation, Higher Harmonic Generation

4.2.2 *Materialauswurf und Rückstoßimpuls*

Neben der Schockfront verlassen, wie in Kapitel 2.1.6 beschrieben, auch Ablationspartikel die Probenoberfläche und initiieren aufgrund der Impulserhaltung (siehe Kapitel 2.1.7) einen Rückstoß auf die Probe.

Der Materialauswurf, dargestellt in Abbildung 4.35, beginnt mit einer Verzögerung von ca. 350 ns und besteht am Anfang aus sehr feinen Partikeln mit einer Größe unterhalb des Auflösungsvermögens der Kamera. Dieser initiale Auswurf verhält sich wie in Kapitel 2.1.7 und Abbildung 2.7 beschrieben.

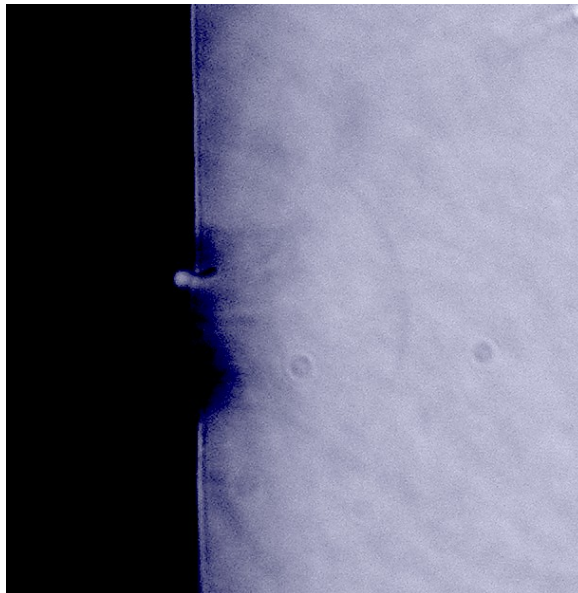


Abbildung 4.35: Ablation an Pertinax, Auswurf von Feinpartikeln 360 ns nach dem Anregungspuls.

Da der Auswurf zunächst an den Rändern des Kraters stattfindet, ähnlich einer Kugel, die auf eine Flüssigkeitsoberfläche trifft, wird er dem Rückstoß durch die Druckwelle bei der Plasmaexpansion zugeschrieben. Erst etwa 700 ns später, also 1 μ s nach dem Anregungspuls, wird die Ablation größerer Fragmente im Bereich einiger μ m von der gesamten bestrahlten Fläche beobachtet. Diese Resultate decken sich mit Beschreibungen von Vogel für die Wasserablation durch gütegeschaltete Er:YAG-Laserpulse von 100 ns Dauer [VOG03]. Die Ablationsmechanismen sind hier also die gleichen, allerdings wird das Laserlicht im vorliegenden Fall nicht vom

4. Ergebnisse

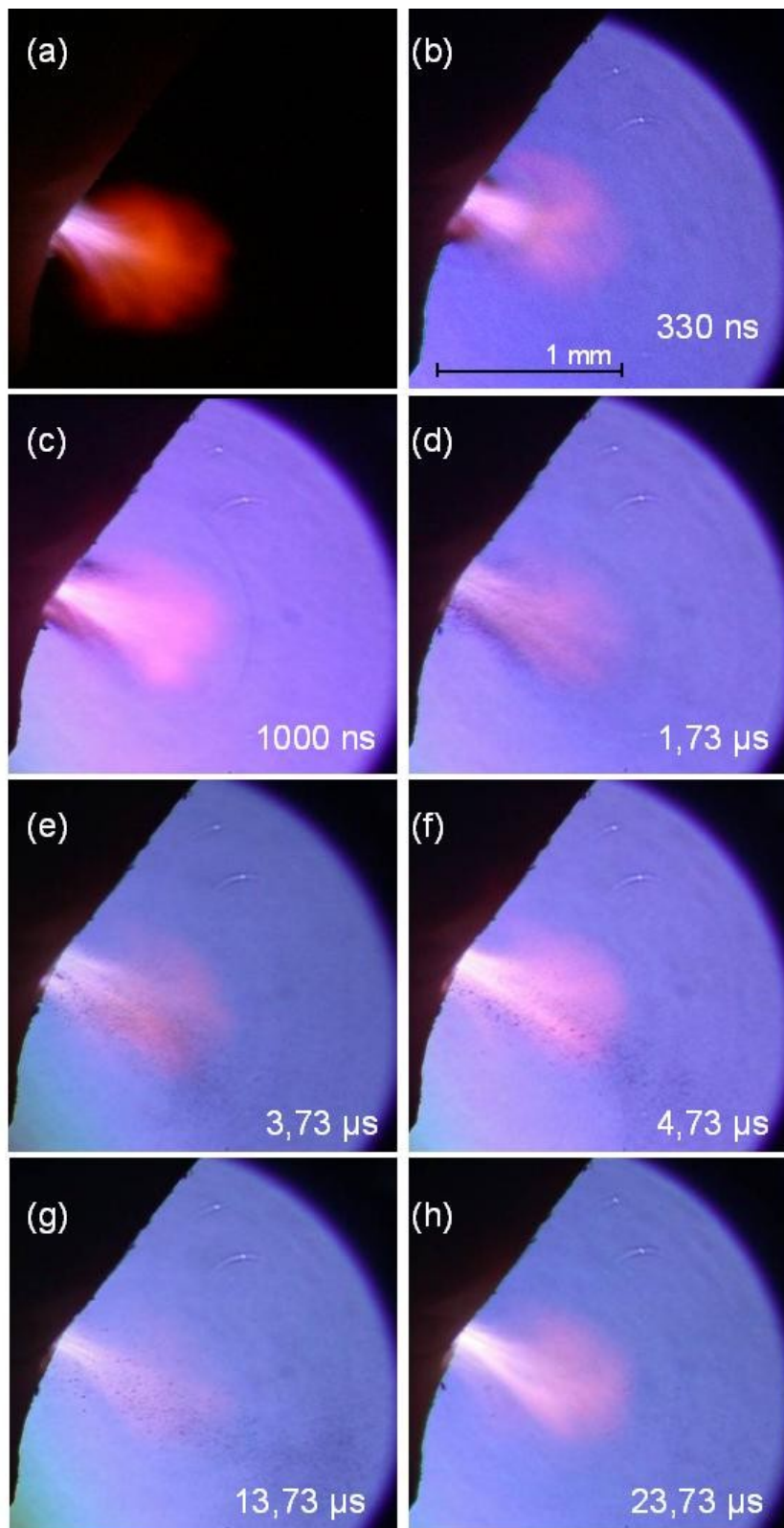


Abbildung 4.36: Dynamik der Ablation an Gehörknochen (Amboss), (a) ohne Blitz, (b) - (h) in zeitlicher Abfolge.

4. Ergebnisse

Plasma oder der Ablationswolke beeinflusst. In Abbildung 4.36 ist ein solcher Ablationsvorgang an Gehörknochengewebe mit 1,1 mJ Pulsleistung beispielhaft dargestellt. Die Photos (a) bis (h) stellen unterschiedliche Ablationsereignisse dar, jeweils mit unterschiedlicher Verzögerung zum Ablationspuls aufgenommen. Abbildungsteil (a) zeigt die statische Darstellung ohne Blitz, die Kamera nimmt das Bild über 1 s auf. Man erkennt deutlich eine Wolke aus Ablationsmaterial, deren Form der Beschreibung aus Kapitel 2.1.6 entspricht. Der Stamm bildet sich senkrecht zur Probenoberfläche aus und man erkennt deutlich die Verwirbelungen im oberen Bereich. Ein gedrehte Vergrößerung von Abbildung 4.36 (a) und ein Vergleich mit dem zu erwartenden Verlauf aus Abbildung 2.6 ist in Abbildung 4.37 dargestellt.

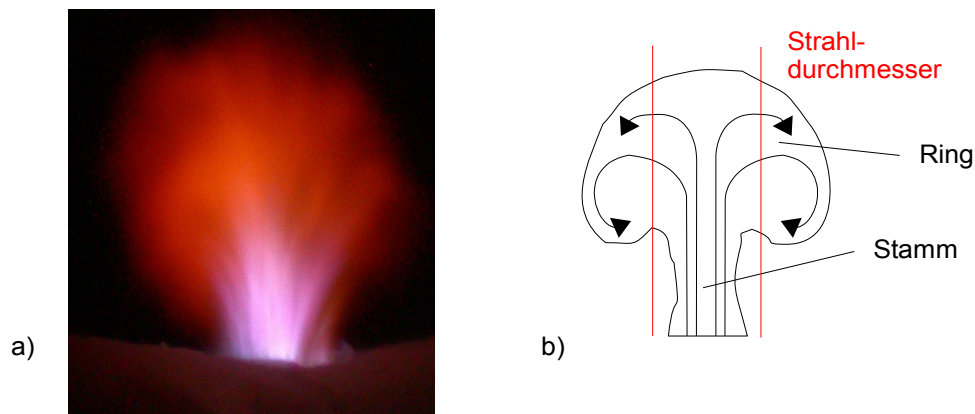


Abbildung 4.37: (a) Ausschnittsvergrößerung aus Abbildung 4.36 (a). Deutlich sichtbar ist der Stamm der Ablationswolke und die Verwirbelung im oberen Bereich. (b) schematische Darstellung, vgl. Abbildung 2.6.

Die Ablationswolke wird über die Beleuchtung durch die Plasmalumineszenz sichtbar und ist daher abgeschwächt auch auf den folgenden Bildern (b) bis (h) zu sehen. Die Partikelgröße nimmt auch hier nach etwa $1\mu\text{s}$ zu, allerdings wurde im Gegensatz zu Pertinax kein Auslösen größerer Gewebeteile beobachtet. Für Zeiten $> 24\mu\text{s}$ wurde kein Partikelaustritt mehr beobachtet, hier kann also der Ablationsvorgang als beendet angesehen werden.

Dieses Ergebnis deckt sich mit den Aussagen, die man über die Laser-Doppler-Vibrometrie zur Untersuchung des Rückstoßimpulses erhält.

4. Ergebnisse

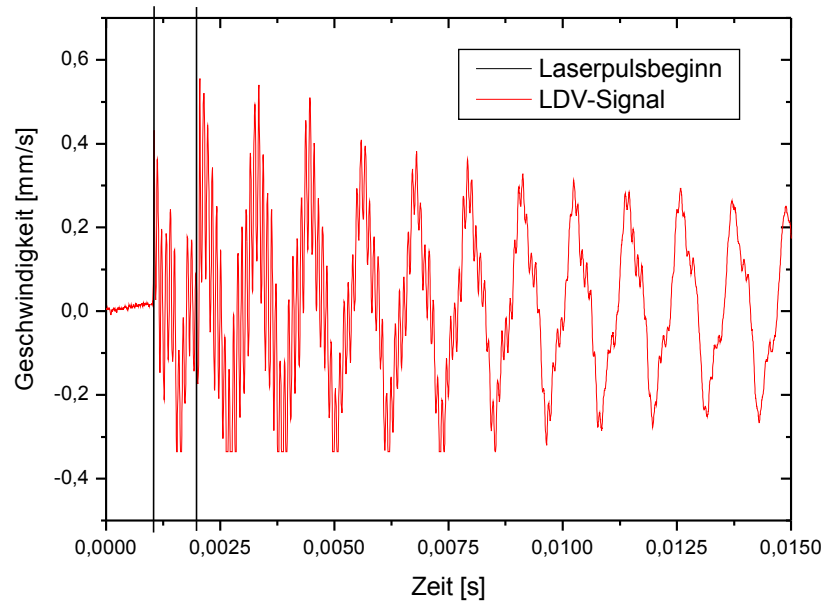


Abbildung 4.38: Geschwindigkeitsverlauf der Schwingplatte mit Target nach Anregung durch zwei Laserpulse, gekennzeichnet durch die beiden senkrechten Striche. Zu Beginn ist die Schwingung mit 850 Hz von Schwingungen höherer Frequenz überlagert, die stark gedämpft sind.

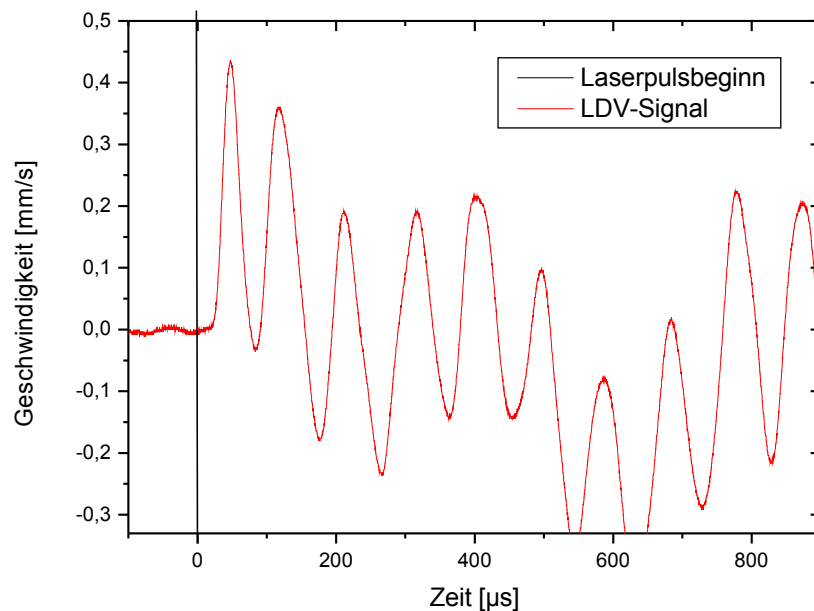


Abbildung 4.40: Anfangsverlauf des Geschwindigkeitssignals nach der ersten Anregung.

4. Ergebnisse

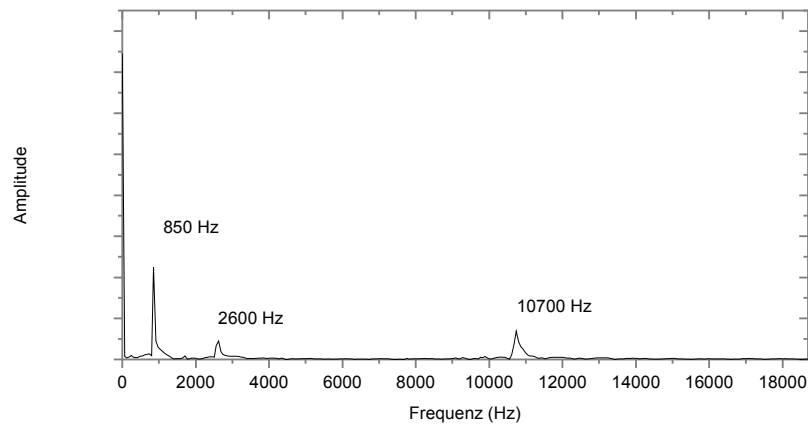


Abbildung 4.39: Fouriertransformation (FFT) des LDV-Signals aus Abbildung 4.38.

Die Abbildungen 4.38 und 4.40 zeigen den Geschwindigkeitsverlauf für die Schwingplatte mit dem Amboss nach Anregung mit zwei Laserpulsen. Nach der ersten Beschleunigung vollführt sie eine schwach gedämpfte Schwingung um ihre Ruhelage mit etwa 850 Hz, überlagert von einer Schwingung mit sehr hoher Frequenz bei etwa 11 kHz und einer schwächeren bei 2,6 kHz. Abbildung 4.39 zeigt eine Fouriertransformation des Geschwindigkeitssignals. Die Schwingungen, welche die Grundschwingung überlagern, sind Kippschwingungen der Trägerplatte, die entstehen, wenn die Anregung außerhalb des Zentrums oder nicht senkrecht zur Oberfläche erfolgt. Experimentell kann dies bestätigt werden, wenn bei einem planen Target zentral und dezentral angeregt wird. Mit zunehmender seitlicher Anregung steigt auch die Amplitude der Überlagerungsfrequenz.

Die erste Beschleunigung der Einheit von Probe und Schwingplatte erfolgt in einer Zeitspanne von $24 \mu\text{s}$, wie in Abbildung 4.41, die einen Ausschnitt aus Abbildung 4.40 zeigt, zu erkennen ist. Die Verzögerung von $23 \mu\text{s}$ ist größtenteils durch die Auswertelektronik bedingt und kann durch den Hersteller nicht genau angegeben werden, so dass der Ablationszeitpunkt aus diesem Signal nicht zurückgerechnet werden kann. Aus (2.15) lässt sich die Kraft F durch diese Beschleunigung berechnen. Mit einer beschleunigten Masse von $m = 76,7 \text{ mg}$, einem Δv von $0,43 \text{ mm/s}$ und einer Beschleunigungszeit von $\Delta t = 24 \mu\text{s}$ ergibt sich eine Kraft von

4. Ergebnisse

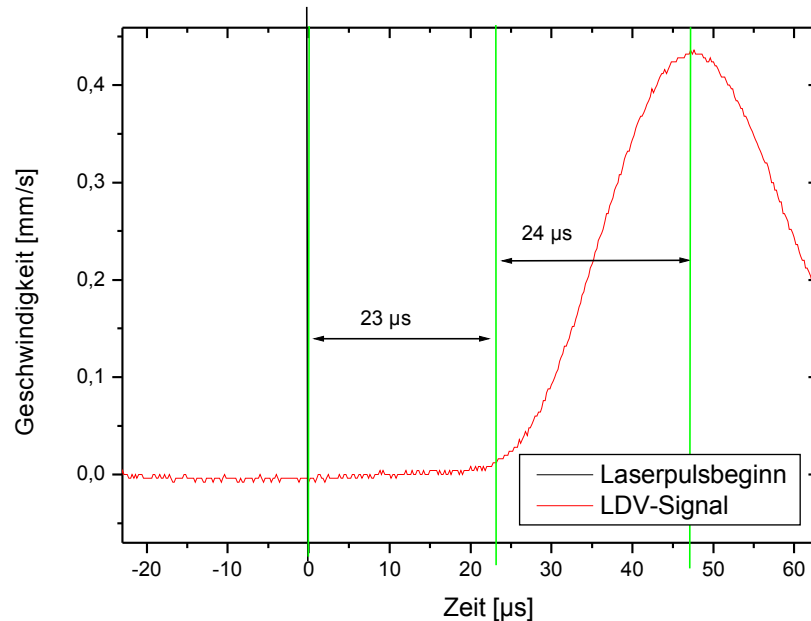


Abbildung 4.41: Geschwindigkeitssignal der Schwingplatte mit Amboss.

$F = 1,37 \cdot 10^{-3}$ N. Die beschleunigte Masse setzt sich dabei aus der Probenmasse (hier die Masse des Amboss von $m_1 = 4,7$ mg) und der Masse des schwingenden Teils des Probenhalters ($m_2 = 72$ mg, siehe Abbildung 3.10, berechnet in [TRA02]), zusammen. Daraus resultiert nach (2.14) ein Schalldruck, der auf das Trommelfell wirken würde, von 121,9 dB. Dieser Wert liegt deutlich unterhalb des in Kapitel 2.2.2 beschriebenen Grenzwertes von 160 dB. Da jedoch Schalldruckwerte über 120 dB bereits geringe Schädigungen der Haarzellen hervorrufen können, ist dieser Wert trotzdem als bedenklich einzustufen. Eine Bewertung des Risikos wird durch die Frequenz der Stoßwelle erschwert. Da der Anstieg der Schwingung im Mikrosekundenbereich stattfindet, resultieren daraus Schwingungsfrequenzen im Ultraschallbereich. Hierfür existieren in der Medizin allerdings keine Untersuchungen zur Haarzellenschädigung, da dieser Frequenzraum beim physiologischen Hören nicht übertragen wird. Es ist jedoch anzunehmen, dass bei hohen Intensitäten auch Ultraschallwellen das Gehör permanent schädigen können [SCH05]. Beachtet man weiterhin, dass eine repetierende Anwendung der Laserstrahlung erfolgt,

4. Ergebnisse

im vorliegenden Fall mit 1 kHz, so muss ein abgesenkter Schwellwert berücksichtigt werden. Legt man, wie von Pfander gefordert, eine Absenkung um 8 dB zugrunde, so liegt der hier ermittelte Wert 10 dB über dem Grenzwert von 110 dB und es ergibt sich ein deutliches Risiko für Hörschäden durch die Anwendung ultrakurzer Laserpulse zum Knochenabtrag.

Die vorhergehend beschriebene Messungen des LDV-Signals wurden mit dem Dekoder OFV-2602 durchgeführt. Wie in Kapitel 3.4 beschrieben besitzt dieses Modul einen fest integrierten Frequenzfilter, der Schwingungen oberhalb von 10 kHz blockiert. Dabei werden evtl. vorhandene, schnellere Beschleunigungskomponenten abgeschnitten, die Messkurve wird verbreitert und der Maximalwert abgesenkt. Die gemessenen Werte müssen daher als obere Grenze des Beschleunigungszeitraumes angesehen werden.

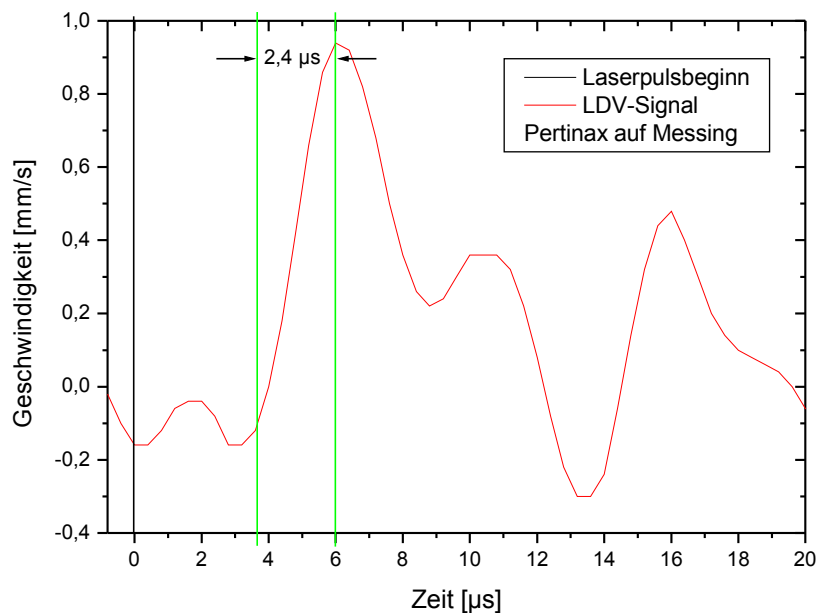


Abbildung 4.42: Geschwindigkeitssignal bei Pertinaxablation auf einer Messingschwingplatte.

Um eine höhere Frequenzauflösung zu bekommen, wurden Messungen mit dem Modul OFV-3000 im Bereich 5 (mm/s)/V und minimalem Tiefpassfilter von 250 kHz durchgeführt. Hier zeigt sich ein Anstieg des Geschwindig-

4. Ergebnisse

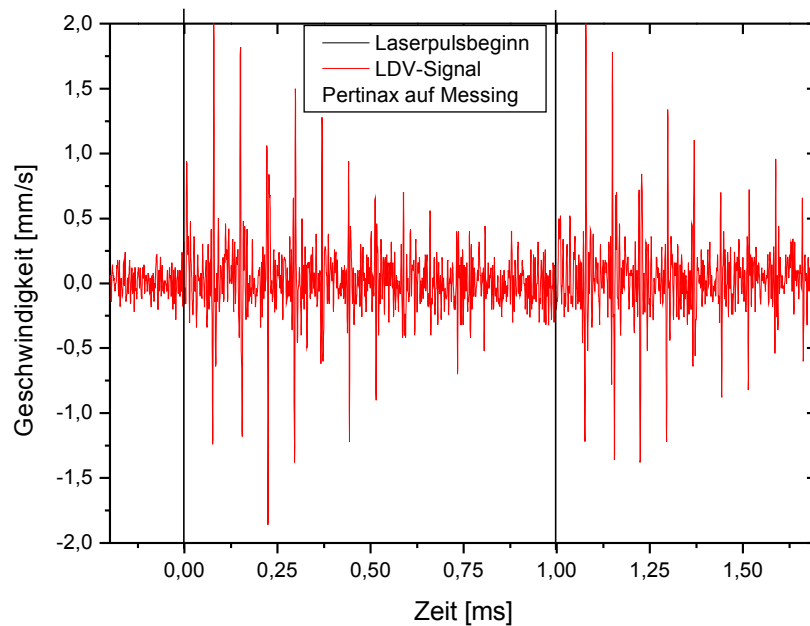


Abbildung 4.43: LDV-Signal bei Ablation an einer Pertinaxprobe auf einer Messingschwingplatte. Deutlich sichtbar sind die "Spikes" im Abstand von ca. 100 μ s.

keitssignals um 1,1 mm/s innerhalb von 2,4 μ s. Diese Zeit unterscheidet sich um ungefähr eine Zehnerpotenz, die Geschwindigkeit um den Faktor 2 im Vergleich zu den Werten, die mit dem Modul OVF 2602 ermittelt wurden.

Allerdings zeigen sich hierbei äquidistante „Spikes“ im weiteren Geschwindigkeitssignalverlauf mit einem Abstand von etwa 100 μ s, teilweise mit einer größeren Amplitude als beim initialen Beschleunigungsvorgang. Eine solche Messung ist exemplarisch in Abbildung 4.43 dargestellt; analysiert wurde hier eine Pertinaxprobe auf einer Messingschwingplatte. Diese Beobachtungen gelten unabhängig vom verwendeten Schwingsystem (Schwingplatte mit Knochen oder Pertinax, Metallplatte, Silberspiegel). Die Eigenfrequenz der Systeme variierte zwischen 0,5 und 2,5 kHz. Auch eine Verschiebung des Messpunktes auf der Schwingplattengeometrie liefert die gleiche Signalform, je nach Position mit reduzierten Geschwindigkeitsmaxima. Da für dieses Phänomen keine physikalische Erklärung ersichtlich ist, liegt vermutlich ein apparativer Signalfehler vor. Setzt man

4. Ergebnisse

den Frequenzfilter in diesem Modul ebenfalls auf einen niedrigen Wert (20 kHz), so erhält man die gleichen Ergebnisse wie mit dem OFV-2602. Trotz dieser Unstimmigkeiten ist die Anstiegszeit des ersten Peaks mit dem Ablationsprozess und der Laserpulsdauer korreliert, wie die Abbildungen 4.44 bis 4.46 zeigen. Es wurden dabei Laserpulse unterschiedlicher Systeme und Pulsdauern auf eine Pertinaxprobe fokussiert. Die unterschiedliche Anstiegszeit aus Abbildung 4.44 ($4,0 \mu\text{s}$) im Vergleich zu Abbildung 4.42 ($2,4 \mu\text{s}$) resultiert aus der unterschiedlichen Probenmasse des Pertinaxtargets (hier 55 mg). Der in Abbildung 4.45 dargestellte Anstieg des Geschwindigkeitssignals für einen Nd:YLF-Laserpuls mit 135 ns Pulsdauer unterscheidet sich mit $0,8 \mu\text{s}$ nur gering von der Beschleunigungszeit beim fs-Puls. Dies deckt sich mit den Beobachtungen aus Kapitel 4.2.2 und dem Vergleich mit den Ergebnissen von Vogel *et al.* [VOG03], bei denen Pulse mit 100 ns appliziert wurden. Wesentlich deutlicher ist dagegen der Unterschied zu Abbildung 4.46, in der der initiale Geschwindigkeitsverlauf für CO_2 -Laserpulse mit einer Pulsdauer von $80 \mu\text{s}$ dargestellt ist. In diesem Fall dauert der Beschleunigungsvorgang mit $86 \mu\text{s}$

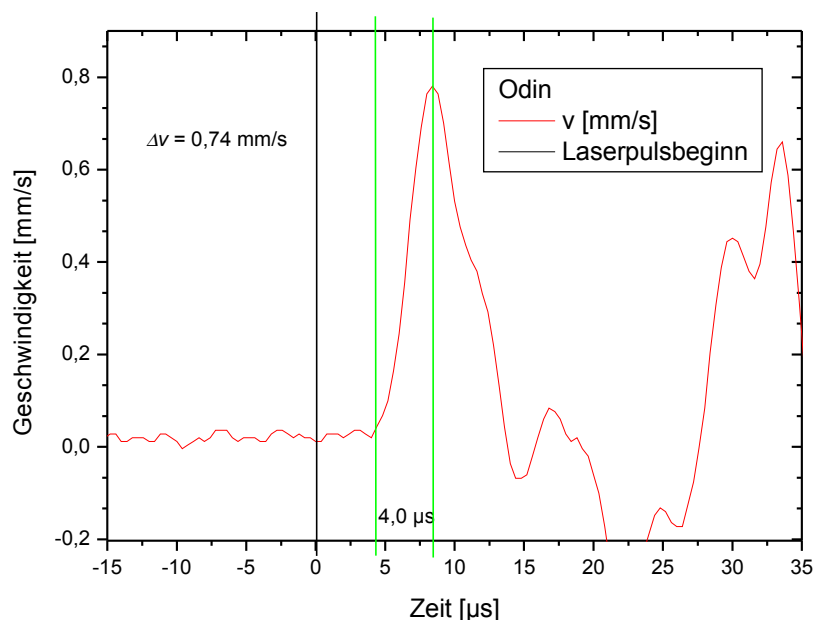


Abbildung 4.44: Initialer Anstieg des Geschwindigkeitssignals nach Beschuss einer Pertinaxprobe mit dem verstärkten Ti:Sa-Puls mit 45 fs.

4. Ergebnisse

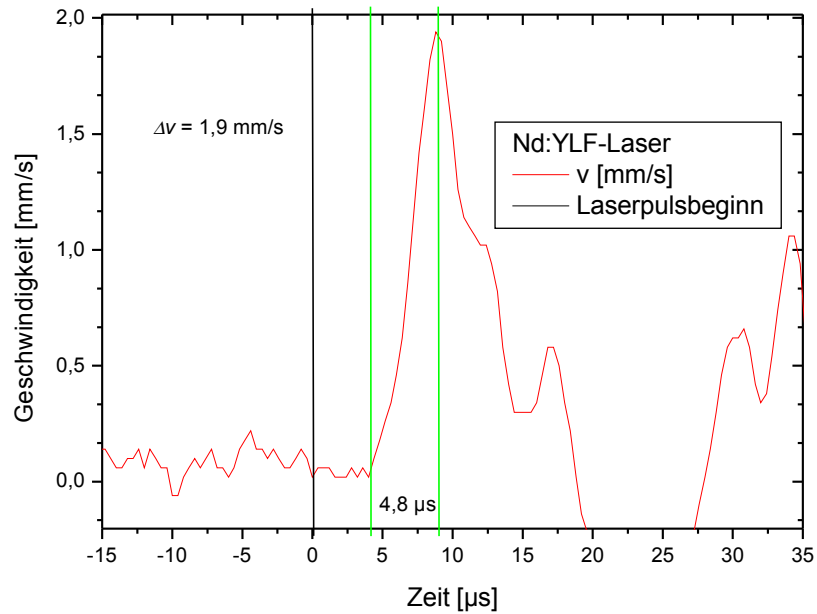


Abbildung 4.45: Initialer Anstieg des Geschwindigkeitssignals nach Beschuss einer Pertinaxprobe mit einem Puls des Nd:YLF-Lasers mit 135 ns.

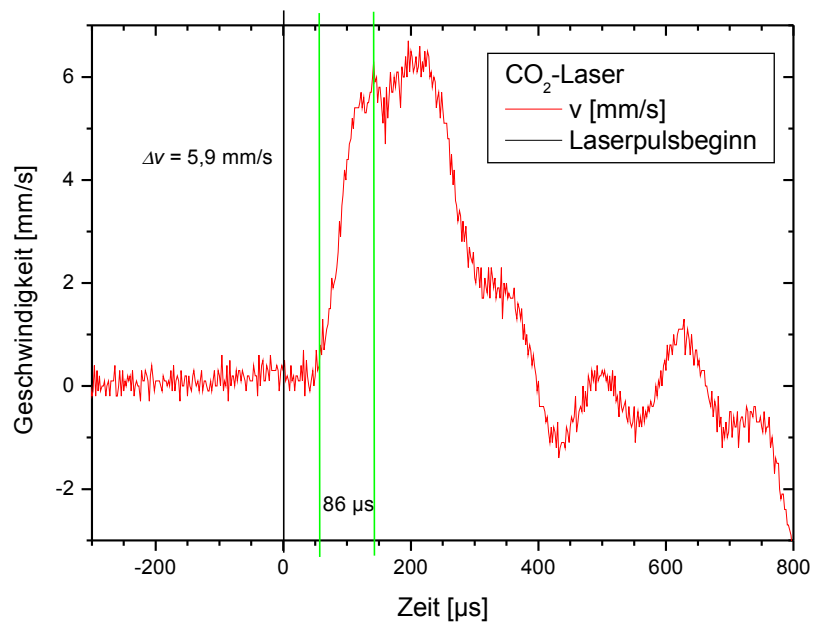


Abbildung 4.46: Initialer Anstieg des Geschwindigkeitssignals nach Beschuss einer Pertinaxprobe mit einem $80 \mu\text{s}$ -Puls des CO_2 -Lasers. Der Abgriff des Triggersignals erfolgte direkt am Laser.

4. Ergebnisse

etwa so lang wie der Puls, was bei einem relativ langsamen Aufheizen des Materials ohne „stress confinement“ und „thermal confinement“ auch zu erwarten ist [VOG03]. Entsprechend der unterschiedlichen Beschleunigungszeit findet man auch unterschiedliche Spitzenwerte in der Geschwindigkeit, 0,74 mm/s für den Odin-Puls, 1,9 mm/s für den Nd:YAG-Puls und 5,9 mm/s für den Puls des CO₂-Lasers.

Es ist also möglich, den Beschleunigungsvorgang zeitlich aufzulösen, auch wenn sich quantitativ aus den Messungen mit dem Dekoder OFV-3000 aufgrund der Unklarheiten im Signalverlauf keine Aussagen treffen lassen. Es bleibt also bei einer oberen, zeitlichen Grenze von 23 μ s für die Beschleunigung, die jedoch bereits, für Operationen im Mittelohr oder an der Cochlea, eine potenzielle Gefährdung darstellt.

4. Ergebnisse

5. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten drei zentrale Ziele verwirklicht werden.

Zunächst wurde das Hochleistungs-Diodenlasersystem der Firma Laserline in zwei Anwendungsgebieten erfolgreich getestet. Bei der Bearbeitung von Lungengewebe erreicht man bei durchblutetem Gewebe blut- und luftdichte Schnitte, auch größere Areale können in einem Vorgang bearbeitet werden. Die Schnitttiefen nehmen mit steigender Laserleistung zu und erreichen bei etwa 125 W einen maximalen Wert von 3,5 mm. Dies wird auf die Gewebeschrumpfung zurückgeführt, welche den Gewebeabtrag beeinflusst und temperatur- und damit leistungsabhängig ist. Dies gilt allerdings nur bis zu einer gewissen Leistung, oberhalb dieser kann das Gewebe auch bei höherer Temperatur nicht schneller schrumpfen und lässt die Krattiefe stagnieren. Eine Abschätzung zur Energiedeposition zeigt, dass ein Großteil der Laserenergie mit den Ablationsprodukten aus dem Gewebe entfernt wird. Die selektive Absorption der Diodenlaserstrahlung konnte anhand der Verödung einzelner Blutgefäße dargestellt werden. Es konnten Gefäße bis etwa 1 mm Durchmesser bei Leistungsdichten um 40 W/cm^2 wahlweise vollständig oder zum Teil verschlossen werden. Insgesamt eröffnen sich dadurch für das Lasersystem Anwendungsbereiche in der Lungenchirurgie zur partiellen Resektion von Gewebearealen sowie in der Ophthalmologie und der kosmetischen Medizin zur Gefäßverödung.

Als weiteres Ziel konnten zwei Tierversuch-Ersatzmodelle erstmals im Bereich der Laserlicht-Gewebe-Wechselwirkung eingesetzt werden. In Anlehnung an eine von Dr. Linder in der Lungenklinik Hemer entwickelten Apparatur konnte ein homologes Lungenperusionsmodell für Schweine-

lungen vorgestellt werden. Dieses Modell stellt für Ablationsuntersuchungen erstmals ein System zur Verfügung, mit dem an einem durchbluteten Organ die Gewebeschädigung gemessen werden kann, ohne auf Tierversuche zurückgreifen zu müssen. Desweiteren konnte das in der Pharmakologie bereits etablierte Hühnerei-Modell erstmals zur Verödung von Blutgefäßen durch Laserstrahlung eingesetzt werden. Auch dieses Modell stellt ohne Tierversuch ein durchblutetes in-vivo System zur Verfügung, bei dem die Blutgefäße, über die Chorioallantoismembran exponiert, besonders gut zugänglich sind.

Die dritte Zielsetzung, eine Darstellung und Untersuchung des Ablationsvorgangs an Gehörknorpelgewebe durch fs-Laserpulse über Kurzzeitfotografie konnte ebenfalls realisiert werden. Die medizinische Anwendung liegt dabei im Bereich der Stapetotomie und der Stapedektomie, bei diesen Operationen werden die Gehörknochen durch Materialabtrag bearbeitet oder entfernt, bisher über mechanische Werkzeuge oder langpulsige Laserstrahlung. Der Impulsübertrag und der entsprechende Schalldruck auf das Innenohr für fs-Ablation konnte bei den Messungen über die Laser-Doppler-Vibrometrie ermittelt werden. Dabei ergeben sich äquivalent auf das Trommelfell wirkende Schalldruckwerte um 122 dB, dies liegt im Bereich einer möglichen dauerhaften Schädigung der Sinneszellen in der Cochlea. Durch die Femtosekundenpulse werden sehr präzise Ablationskanten erreicht, allerdings wurde die theoretisch zu erwartende Plasmenentstehung in der Luft 3 mm vor dem eigentlichen Laserfokus beobachtet. Die dabei entstehende Druckwelle könnte ebenfalls Schäden am Innenohr oder im umgebenden Gewebe verursachen und muss daher bei Operationen vermieden werden. Desweiteren tritt durch die Defokussierung und Schwächung des Strahls aufgrund dieses Plasmas sowie durch die Strahlung höher energetischer Photonen, die dort erzeugt werden (SHG und HHG), eine erhebliche Verschlechterung der Kratertopografie auf. Es entsteht an den Rändern ein Karbonisationssaum, der für eine klinische Anwendung nicht gewünscht ist und ebenfalls durch eine Verlagerung des Fokus hinter die Probenoberfläche vermieden werden kann.

Für weitergehende Untersuchungen zur Laserlicht-Gewebe Wechselwirkung an Organen wie Niere, Haut, Leber oder Herz könnte das vorgestellte Perfusionsmodell erweitert und angepasst werden, sodass auch für diese Körperteile in-vivo Experimente ohne Tierversuche möglich wären. Bei Schweinen als Spendertiere wurden die genannten Organe bereits in anderen Systemen erfolgreich reperfundiert und stehen ebenfalls über den normalen Schlachtprozess zur Verfügung [PIT00]. Bei den Untersuchungen zur Gefäßverödung ist als nächster Schritt die Evaluation in Zusammenarbeit mit Medizinern zu sehen, in der abgeklärt wird, ob eine klinische Anwendung möglich ist. Um die Unklarheiten bei den Messungen zum Impulsübertrag bei fs-Ablation mittels Laser-Doppler Vibrometrie bezüglich des Geschwindigkeitssignals zu beseitigen, müssen alternative Messmethoden zu Rate gezogen werden. So wäre beispielsweise eine simultane Aufnahme des Rückstoßsignals über druckempfindliche Folien denkbar. Ein Vorstoß in den Femtosekunden-Zeitbereich zur Dokumentation der Plasmaentstehung könnte über eine Abwandlung der Pump-Probe-Technik, wie sie in der Arbeitsgruppe von Prof. Aeschlimann im Bereich der Elektronendynamik an Oberflächen bereits etabliert ist, ermöglicht werden. Man würde dabei einen Teil des Anregungspulses abspalten, verzögern und anstelle der Blitzlampe zur Belichtung einsetzen. Dabei wären zwar Belichtungszeiten um 50 fs möglich, allerdings müsste das nachfolgende Plasmaleuchten auf den Bildern eliminiert werden. Dazu könnte die Belichtungszeit der Kamera reduziert werden wenn das Laserlicht wesentlich intensiver als das Plasmaleuchten ist. Falls dies nicht der Fall ist, wäre eine aufwendigere Triggerung der Kamera nötig.

6. Anhang

6.1 Tabellen zur Schädigung des Lungengewebes

Nr.	Puls-			Leistung [W]	Krater-			Saumbreite seitlich [mm]	tief	Bemerkung
	Dauer [ms]	Anzahl	Rep. [ms]		Breite [mm]	Tiefe [mm]				
9a1	500	1		50	4	1	18			Kein richtiger Krater, nur Oberfläche
9a1	500	1		75	23	10	11	20		
9a1	500	1		100	24	13	10	28		
9a1	500	1		125	26	17	18	17		
9a1	500	1		150	26	20	22	21		
9a1	500	1		175	30	24	29	40		Saum nur sehr schwach sichtbar
9a2	500	1		50	12	2	10	20		Tiefe geschätzt, Saum evtl. größer
9a2	500	1		75	25	12	10	14		Rötungsverlauf nach unten in Rtg. Gefäßlinie
9a2	500	1		100	22	18	12	20		
9a2	500	1		125	23	20	15	20		
9a2	500	1		150	30	25	17	17		
9a2	500	1		175	28	25	20	20		Saum nur sehr schwach sichtbar
9b1	500	1		50	15	3	10	10		Saum nur sehr schwach sichtbar
9b1	500	1		75	22	5	10	15		
9b1	500	1		100	30	6	12	17		Saum nicht rund
9b1	500	1		125	29	12	17			Saum nicht rund, sehr schwach sichtbar
9b1	500	1		150	30	16	18	20		
9b1	500	1		175	30	21	25	21		
9b2	500	1		50	15	5	10	10		Saum nur sehr schwach sichtbar
9b2	500	1		75	21	10	15	15		Saum nur sehr schwach sichtbar
9b2	500	1		100	29	11				Saum nicht sichtbar
9b2	500	1		125	30	12				Saum nicht sichtbar
9b2	500	1		150	30	15	18	13		Saum nur halb sichtbar
9b2	500	1		175	30	19	25	25		
10a1	1000	1		50						

6. Anhang

10a1	1000	1		75	17	9	15	15	Saum nur halb, sehr schwach sichtbar
10a1	1000	1		100	27	16			Saum nicht sichtbar
10a1	1000	1		125	35	12			Saum nicht sichtbar
10a1	1000	1		150	37	25			Saum nicht sichtbar
10a1	1000	1		175	40	28	20	25	Saum
10a2	1000	1		50					
10a2	1000	1		75	13	5	8	10	Tiefe geschätzt, Saum nur sehr schwach sichtbar
10a2	1000	1		100	28	20	12	17	
10a2	1000	1		125	31	15	25	25	Saum evtl. nur an Oberfläche sichtbar
10a2	1000	1		150	35	17			Saum nicht sichtbar
10a2	1000	1		175	44	22	20	20	Saum nur halb, sehr schwach sichtbar
10b1	1000	1		50					
10b1	1000	1		75					
10b1	1000	1		100	29	11			Saum nicht sichtbar
10b1	1000	1		125	35	14	13	13	Saum nur halb, sehr schwach sichtbar
10b1	1000	1		150	40	25			Saum nicht sichtbar
10b1	1000	1		175	45	20			Saum nicht sichtbar
10b2	1000	1		50					
10b2	1000	1		75					
10b2	1000	1		100	30	6			Saum nicht sichtbar
10b2	1000	1		125	38	11			Saum nicht sichtbar
10b2	1000	1		150	39	16			Saum nicht sichtbar
10b2	1000	1		175	42	27			Saum nicht sichtbar
11a1	250	1		175	27				Keine Tiefenwirkung
11a1	250	1		200	30				Keine Tiefenwirkung
11a1	250	1		250	35				Keine Tiefenwirkung

11a1	250	1		300	36				Keine Tiefenwirkung
11a1	250	1		350	41				Keine Tiefenwirkung
11a1	250	1		400	44	15			
11a1	250	1		450	40	5			
11a1	250	1		500	40	15			
11a2	250	1		175	24				Keine Tiefenwirkung
11a2	250	1		200	30				Keine Tiefenwirkung
11a2	250	1		250	37				Keine Tiefenwirkung
11a2	250	1		300	37				Keine Tiefenwirkung
11a2	250	1		350	47				Keine Tiefenwirkung
11a2	250	1		400	40	4			
11a2	250	1		450	33	4			Tiefe schwer schätzbar
11a2	250	1		500	35	5			Tiefe schwer schätzbar
11b1	250	1		175	21	9			Saum nur sehr schwach sichtbar
11b1	250	1		200	26	8			Saum evtl. nur an Oberfläche sichtbar
11b1	250	1		250	36	8			Saum evtl. nur an Oberfläche sichtbar
11b1	250	1		300	38				
11b1	250	1		350	43	10			Saum evtl. nur an Oberfläche sichtbar
11b1	250	1		400	40	11			Saum evtl. nur an Oberfläche sichtbar
11b1	250	1		450	42	12			Saum evtl. nur an Oberfläche sichtbar
11b1	250	1		500	45				
3a0	500	2	500	200	54	20			
3a0	500	2	500	100	25				Keine Tiefenwirkung
3a0	500	2	500	100	27				Keine Tiefenwirkung
3a0	500	2	500	200	55	18			
3a1	500	2	500	50					Nur schwache oberflächliche

6. Anhang

1b2	500	1		50	10	2			Schlechter Schnitt, vage Tiefe
1b2	500	1		75	11	4			Schlechter Schnitt, vage Tiefe
1b2	500	1		100	22	6			
1b2	500	1		125	32	16			
1b2	500	1		150	24	19			
1b2	500	1		175	35	15			
4a2	500	2	1000	50	7				Kein mittiges Schnittbild
4a2	500	2	1000	100	23	3			
4a2	500	2	1000	150	30	20			
4a2	500	2	1000	175	30	18			
4a1	500	2	1000	50	7	-			Kein mittiges Schnittbild
4a1	500	2	1000	100	25	-			Höhe nicht auswertbar
4a1	500	2	1000	150	-	-			Nicht auswertbar
4a1	500	2	1000	175	32	12			
4b1	500	2	1000	50	23	9			
4b1	500	2	1000	100	21				
4b1	500	2	1000	150	33	20			
4b1	500	2	1000	175	36	9			
4b2	500	2	1000	50	23	8			
4b2	500	2	1000	100	20				Höhe nicht auswertbar
4b2	500	2	1000	150	30	18			
4b2	500	2	1000	175	37	7			Sehr flacher, glatter Krater, evtl. defokussiert
6d2	250	3	1000	175	32	14	18		Sehr schwacher Saum
6c2	250	3	1000	175	35	15			
6d1	250	3	1000	175	37	12			
6c1	250	3	1000	175	36	13			
6a2	250	3	1000	50					Nur schwache Verfärbung an Oberfläche
6a2	250	3	1000	100	25	5			
6a2	250	3	1000	150	45	14			

6a2	250	3	1000	175	48	12			
6a1	250	3	1000	50					Nicht sichtbar
6a1	250	3	1000	100	30	5			
6a1	250	3	1000	150	45	18			
6a1	250	3	1000	175	47	12			
6b2	250	3	1000	100	24	6			
6b2	250	3	1000	150	35	10			
6b2	250	3	1000	175	40	20			
6b1	250	3	1000	100	26	7			
6b1	250	3	1000	150	32	5			
6b1	250	3	1000	175	40	20			
5a1	500	3	1000	50	17				Schwache oberflächliche Veränderung
5a1	500	3	1000	100	22	8			
5a1	500	3	1000	150	33	34			Tiefenprofil Trompetenförmig
5a1	500	3	1000	175	39	36			Tiefenprofil Trompetenförmig
5a2	500	3	1000	50	17		22		Gewebe scheint in der Tiefe verändert, sehr vage!
5a2	500	3	1000	100	23	22			
5a2	500	3	1000	150	30	45			Tiefenprofil Trompetenförmig
5a2	500	3	1000	175	38	36			Tiefenprofil Trompetenförmig
5b1	500	3	1000	50	20				Kaum Breite ausmachbar, schwache Veränderung
5b1	500	3	1000	100	33	34			
5b1	500	3	1000	150	38	35			
5b1	500	3	1000	175	43	45			
5b2	500	3	1000	50					Nicht sichtbar
5b2	500	3	1000	100	30	34			
5b2	500	3	1000	150	34	30			
5b2	500	3	1000	175	45	44			
8a1	1000	1		50					Nicht sichtbar

6. Anhang

8a1	1000	1		75	31	5			
8a1	1000	1		100	38	5			
8a1	1000	1		125	44	10			
8a1	1000	1		150	44	9			
8a1	1000	1		175	45	15	15		Saum durch Reflex
8a2	1000	1		50					Nicht sichtbar
8a2	1000	1		75	28	4			
8a2	1000	1		100	31	4			
8a2	1000	1		125	40	10			
8a2	1000	1		150	40	17			
8a2	1000	1		175	40	9			
8b1	1000	1		50					
8b1	1000	1		75	28		11		Tiefe nicht messbar, Saum an Oberfläche
8b1	1000	1		100	30		12		Tiefe nicht messbar, Saum an Oberfläche
8b1	1000	1		125	38	6	12		Saum an Oberfläche
8b1	1000	1		150	40	15			
8b1	1000	1		175	45	20	15	20	Saum sehr schwach sichtbar
8b2	1000	1		50					
8b2	1000	1		75	30		10		
8b2	1000	1		100	27		11		
8b2	1000	1		125	35	10	12		Saum an Oberfläche
8b2	1000	1		150	42	20			
8b2	1000	1		175	40	19			
7a1	500	1		50					
7a1	500	1		75	18		6		Saum an Oberfläche
7a1	500	1		100	23	2	8		Saum an Oberfläche
7a1	500	1		125	30	5	7		Saum an Oberfläche
7a1	500	1		150	26	6	8		Saum an Oberfläche
7a1	500	1		175	29		13		Saum an Oberfläche

7a2	500	1		50					
7a2	500	1		75	14				Sehr schwach sichtbar
7a2	500	1		100	20	3			
7a2	500	1		125	32	7			
7a2	500	1		150	29	5	7		Saum an Oberfläche
7a2	500	1		175	32				
7b1	500	1		50					
7b1	500	1		75	14				
7b1	500	1		100	24				
7b1	500	1		125	18		10		Saum an Oberfläche
7b1	500	1		150	25		16		Saum an Oberfläche
7b1	500	1		175	25		15		Saum an Oberfläche
7b2	500	1		50					
7b2	500	1		75	15	3			
7b2	500	1		100	24	6			
7b2	500	1		125	17	2	10		Saum an Oberfläche
7b2	500	1		150	25	5	13		Saum an Oberfläche
7b2	500	1		175	15	4	12		Saum an Oberfläche

6,3 Skalenteile (auf Bild) = 160 mm (Lineal auf Laptop-Bildschirm)
 1,5 mm (Millimeterpapier auf Bild) = 140 mm (Lineal auf Laptop-Bildschirm)
 3,7 Skalenteile (auf Bild) = 1,0 mm (Millimeterpapier auf Bild)
 alle Tabellenangaben in mm (Lineal Laptop-Bildschirm)

6. Anhang

Nr.	Puls-			Krater-			Saumbreite seitlich [mm]	tief	Bemerkung
	Dauer [ms]	Anzahl	Abstand [ms]	Leistung [W]	Breite [mm]	Tiefe [mm]			
Ia 7246	1000	1		50					Kaum merkliche Oberfl.veränderung
	1000	1		75	20				Sehr! Schwache Oberfl.veränderung
	1000	1		100	30			6	Sehr schwache Oberfl.veränderung (Dunklung)
	1000	1		125	40/35			27	1 Schwache Oberfl.veränderung (Dunklung), keine Ablation!
	1000	1		125	40/35			25	1
7242	1000	1		150	60/50	20			1
	1000	1		150	60/50	17			1
	1000	1		175	78/58	25			1
	1000	1		175	78/58	25			1
	1000	1		125	55/50		15	20	1 Indifferenzierte Abgrenzung der Kernschädigung *keine Ablation, nur Verfärbung
IIa	1000	1		50	30	5			Dunkelfärbung ohne Saum, Kavität unter Pleura (5x5)
	1000	1		75	25				Keine Tiefe messbar
	1000	1		100	33/30	13			1
	1000	1		125	50	20			
	1000	1		150	45/32	25	30	45	1 oval
	1000	1		175	50	50	20		Saum nur links schwach sichtbar
	1000	1		50	30				
	1000	1		75	25				Keine Tiefe
	1000	1		100	33/30	17			1
	1000	1		125	50	20			

	1000	1		150	45/32	35	25	35	1
	1000	1		175	50	50			
IIb	1000	1		50	17				Keine Tiefe
	1000	1		75	33	15			
	1000	1		100	50	35			
	1000	1		125	43/40	55			1
	1000	1		150	43	55			
	1000	1		175	57/45	30			1 oval
	1000	1		50	17				Keine Tiefe
	1000	1		75	33	23	12	15	Kein roter Saum, weißliche Verfärbung
	1000	1		100	50	25			
	1000	1		125	43/40	50			1
1000	1		150	43	45	25		Sehr schwacher Saum	
1000	1		175	57/45	35				
Ib	1000	1		125	38	6	33	42	
	1000	1		125	38	6	30	35	
	1000	1		125	50/58	10			1
	1000	1		125	50/58	7			1
	1000	1		125	18/23		13 28	20 40	1 Oval [an der Oberfläche] Saum schwach
7232	1000	1		125	18/23				1
	1000	1		130	58/55	20	30	35	1
	1000	1		130	58/55	20			1
7222	1000	1		125	25/29	7			1 Kavität unter intakter Pleura
7225	1000	1		125	25/29	7			1
	1000	1		125	30/40	8			1 Oval, fast intakte Pleura
	1000	1		125	30/40	13	12		1 Saum an linker Seite
	1000	1		135	28/35	12			1 Oval, Loch in Pleura

6. Anhang

	1000	1		135	28/35	12	35					1 Kein roter Saum, weißliche Verfärbung
7221	1000	1		125	20/30	7						1 Oval, Loch in Pleura, Schädigung schwer abgrenzbar
	1000	1		125	20/30	6						1
	1000	1		125	45/40	10	20					1 Saum schwer abgrenzbar
	1000	1		125	45/40	11						1

1: Kraterbreite gemittelt (siehe Originaltabelle)

6,3 Skalenteile (auf Bild) = 160 mm (Lineal auf Laptop-Bildschirm)

1,5 mm (Millimeterpapier auf Bild) = 140 mm (Lineal auf Laptop-Bildschirm)

3,7 Skalenteile (auf Bild) = 1,0 mm (Millimeterpapier auf Bild)

alle Tabellenangaben in mm (Lineal Laptop-Bildschirm)

Bild Nr.	Laserparameter				Krater		Saum				Bemerkung	
	Dauer [ms]	Anzahl	Rep. [ms]	Leistung [W]	Breite [mm]	Tiefe [mm]	Aufsicht [mm]	seitlich		tief		
								weiss	rot	weiss	rot	
Ia												
7284	1a1	1000	1		75	20	10	7	11			Saum sehr schwach, weiss
7289	1b1	1000	1		75	20	8	7	7			Saum sehr schwach, weiss
7282	1a2	1000	1		75	22/28	8	7				
7288	1b2	1000	1		75	22/28	10	7				
7280	1a3	1000	1		75	8/19	15	15	13		15	oval
7287	1b3	1000	1		75	8/19	15	15				
7278	1a4	1000	1		75	31/19	20	14	20		25	oval
7285	1b4	1000	1		75	31/19	19	14	20		22	Saum sehr schwach
7268	2a1	1000	1		100	46/39	23	10	20			Nur am Rand aufgenommen
7277	2b1	1000	1		100	46/39	32	10				Kaum Saum sichtbar
7268/69	2a2	1000	1		100	44/40	30	13	15	25		
7276	2b2	1000	1		100	44/40	30	13	35		35	
7270	2a3	1000	1		100	38/30	32	10	21	30	15	30
7275	2b3	1000	1		100	38/30	35	10	25		25	35
7271	2a4	1000	1		100	39/30	35	10	20	30	15	27
7274	2b4	1000	1		100	39/30	35	10	17	30	18	32
7272	2a5	1000	1		100	32	35	13	23	32	13	20
7273	2b5	1000	1		100	32	40	13	10	20	15	27

6. Anhang

7261	3a1	1000	1		125	36	35		30	40	25	35	Kraterbreite nur über Schnitt
7266/67	3b1	1000	1		125	43	43		20	30	17	32	
7260	3a2	1000	1		125	38	45		20	35	15	25	Kraterbreite nur über Schnitt
7265	3b2	1000	1		125	35	40		25	35	20	35	
7259	3a3	1000	1		125	40	40			40	25	40	Kraterbreite nur über Schnitt
7264	3b3	1000	1		125	40	40		15	30	20	30	
7258	3a4	1000	1		125	34	45		38	40	23	38	Kraterbreite nur über Schnitt
7263	3b4	1000	1		125	36	48		22	32	15	25	
7257	3a5	1000	1		125	35	50		30	50	30	50	Kraterbreite nur über Schnitt
7262	3b5	1000	1		125	42	40		20	35	20	32	
7247	4a1	1000	1		150	40/35	50	18	30	60	20	30	
7256	4b1	1000	1		150	40/35	50	18	30	55	30	50	
7248	4a2	1000	1		150	40	50	25	20	35	30	45	
7255	4b2	1000	1		150	40	45	25	30	60	35	50	
7249	4a3	1000	1		150	45	50	20	30	45		35	
7254	4b3	1000	1		150	45	45	20	30	50			
7250	4a4	1000	1		150	45/40	40	25	30	50	25	45	
7253	4b4	1000	1		150	45/40	30	25	25	50	38	45	
7251	4a5	1000	1		150	52/44	40	20	25	40	25	40	
7252	4b5	1000	1		150	52/44	36	20	15	30	30	37	
Ib													
7295	5a1	500	2	1000	75	34/33	35	13					Saum sehr schwach, weiss
7304	5b1	500	2	1000	7575	34/33	35	13					
7095	5a2	500	2	1000	75	35	39	10					Saum sehr schwach, weiss
7296													

7303	5b2	500	2	1000		35	35	10					
7297	5a3	500	2	1000	75	35/32	30	10					Saum sehr schwach, weiss
7302	5b3	500	2	1000	75	35/32	25	10					
7298	5a4	500	2	1000	75	32/35	30	10	19				Saum sehr schwach, weiss
7301	5b4	500	2	1000	75	32/35	30	10					
7092	5a5	500	2	1000	75	32/20	35	-					oval
7299													
7300	5b5	500	2	1000	75	32/20	36		20				
7305	6a1	500	2	1000	100	38/40	35	12					
7316	6b1	500	2	1000	100	38/40	37	12					
7306	6a2	500	2	1000	100	37/38	42	11	13		15		
7315	6b2	500	2	1000	100	37/38	40	11	32		25		
7307	6a3	500	2	1000	100	35/45	55	12	15				
7314	6b3	500	2	1000	100	35/45	55	12	17				
7308	6a4	500	2	1000	100	36/45	50						
7313	6b4	500	2	1000	100	36/45	45						
7309	6a5	500	2	1000	100	35/45	30						
7312	6b5	500	2	1000	100	35/45	37						
7310	6a6	500	2	1000	100	42	30						
7311	6b6	500	2	1000	100	39	30			25		30	Eher rötlicher Saum
7317	7a1	500	2	1000	125	50/40	40		30		28		Saum weißlich, sehr schwach
7326	7b1	500	2	1000	125	50/40	45		25		25		
7318	7a2	500	2	1000	125	40/42	55	13					
7325	7b2	500	2	1000	125	40/42	50	13					
7319	7a3	500	2	1000	125	40	62	12					
7324	7b3	500	2	1000	125	40	58	12	30				
7320	7a4	500	2	1000	125	40/45	62	12					

6. Anhang

7323	7b4	500	2	1000	125	40/45	60	12	20						
7321	7a5	500	2	1000	125	42/44	50	15	20						
7322	7b5	500	2	1000	125	42/44	50	15	25			20			
7327	8a1	500	2	1000	150	61/54	39		23			22			
7341	8b1	500	2	1000	150	61/54	40								
7328	8a2	500	2	1000	150	41/58	50					25		20	Oval, Schnittsaum sehr vage
7340	8b2	500	2	1000	150	41/58	50								
7329	8a3	500	2	1000	150	42/37	65	12	25			15			
7339	8b3	500	2	1000	150	42/37	55	12	27						
7330	8a4	500	2	1000	150	47	50	13	25			20			
7338	8b4	500	2	1000	150	47	45	13							
7111	8a5	500	2	1000	150	47	53	12	23			17			
7331															
7337	8b5	500	2	1000	150	47	42	12	28			25			
Ila	9a1	333	3	1000	75	20/35	10								
7116															
7344															
7353	9b1	333	3	1000	75	20/35	15								
7345	9a2	333	3	1000	75	21/23	34								
7352	9b2	333	3	1000	75	21/23	-								Wahrsch. beim Schneiden verzerrt
7346	9a3	333	3	1000	75	23/26	10	12							
7351	9b3	333	3	1000	75	23/26	13	12	20			20			
7347	9a4	333	3	1000	75	26/34	22								
7350	9b4	333	3	1000	75	26/34	11		18	21	25				
7112	9a5	333	3	1000	75	19/24	8	10							Sehr schwache Verfärbung als
7348															

																Saum
7349	9b5	333	3	1000	75	19/24	12	10								
7117	10a1	333	3	1000	100	33/43	16									
7354																
7363	10b1	333	3	1000	100	33/43	28									
7355	10a2	333	3	1000	100	40	15									
7362	10b2	333	3	1000	100	40	22					13			17	
7356	10a3	333	3	1000	100	40/44	25									
7361	10b3	333	3	1000	100	40/44	25					27				
7357	10a4	333	3	1000	100	27	27	7	17							Sehr schwache Verfärbung als Saum
7360	10b4	333	3	1000	100	27	25	7								
7358	10a5	333	3	1000	100	30/35	20	8								Sehr schwache Verfärbung als Saum
7359	10b5	333	3	1000	100	30/35	21	8	17			20				
7364	11a1	333	3	1000	125	50	35									Schräger Einschuss
7373	11b1	333	3	1000	125	50	35									
7365	11a2	333	3	1000	125	45	30					23	15			Rote Saum innen!
7372	11b2	333	3	1000	125	45	30									
7366	11a3	333	3	1000	125	51/48	30					20				
7371	11b3	333	3	1000	125	51/48	28									
7367	11a4	333	3	1000	125	47	29									
7370	11b4	333	3	1000	125	47	25					15				
7126	11a5	333	3	1000	125	53	40									
7368																
7369	11b5	333	3	1000	125	53	35					20				
7378	12a1	333	3	1000	150	46/49	35									

6. Anhang

7379	12b1	333	3	1000	150	46/49	40						
7377	12a2	333	3	1000	150	45/37	85						
7380	12b2	333	3	1000	150	45/37	75						
7376	12a3	333	3	1000	150	44	50						
7381	12b3	333	3	1000	150	44	45						
7375	12a4	333	3	1000	150	--	--	--					
7134	12b5	333	3	1000	150	45/48	55						Sehr schräger Einschuss
7374													
7383	12b5	333	3	1000	150	45/48	60						Sehr schräger Einschuss
IIb	13a1	500	3	1000	75	42	50	25/40	35		30	35	Saum sehr ungleichmäßig, oval Saum nicht durchgängig, schwach
7384													
7393	13b1	500	3	1000	75	42	49	25/40	37		30	37	Saum nicht durchgängig, schwach
7385	13a2	500	3	1000	75	40/36	75	10	25	40	25	40	
7392	13b2	500	3	1000	75	40/36	74	10	28	44	27	42	
7386	13a3	500	3	1000	75	32/35	72	20	25	50	20	36	
7391	13b3	500	3	1000	75	32/35	70	20	24	44	22	36	
7387	13a4	500	3	1000	75	35/37	48	15	21	35	20	34	
7390	13b4	500	3	1000	75	35/37	50	15	23	33	23	35	
7135	13a5	500	3	1000	75	36	38	13	20	32	30	39	
7388													
7389	13b5	500	3	1000	75	36	40	13	18	28	25	40	
									25	37			
7144	14a1	500	3	1000	100	50/46	55	30	38	48	20	40	
7394													
7403	14b1	500	3	1000	100	50/46	52	30	25	35	15	26	
7395	14a2	500	3	1000	100	52/37	85	20	25	40	21	34	Sehr klar ausgeprägte Ränder u. Abgrenzungen!
7402	14b2	500	3	1000	100	52/37	80	20	30	42	18	30	Sehr klar ausgeprägte Ränder u. Abgrenzungen!
7396	14a3	500	3	1000	100	55	35	15		35	20	28	
7401	14b3	500	3	1000	100	55	40	15	30	39	17	25	
7397	14a4	500	3	1000	100	60/55	40	15	22	35	20	30	
7400	14b4	500	3	1000	100	60/55	41	15	30	39	20	32	
7140	14a5	500	3	1000	100	60/55	35	15	25	35	22	32	
7398													
7399	14b5	500	3	1000	100	60/55	35	15	25	33	20	30	
7149/50	15a1	500	3	1000	125	50/47	70	20	23	36	15	27	Einschuss schräg
7404													
7413	15b1	500	3	1000	125	50/47	70	20	30	40	18	30	Einschuss schräg
7405	15a2	500	3	1000	125	55/57	70	20	30	42	15	30	Saum mit rotem Rand, sichtbarer Fortsatz in Tiefe
									20	35			
7412	15b2	500	3	1000	125	55/57	60	20	27	41	20	35	
7406	15a3	500	3	1000	125	80/73	70	20	30	41	20	34	Saum sehr schwach, weiss
7411	15b3	500	3	1000	125	80/73	55	20	30	40	25	40	
7407	15a4	500	3	1000	125	75/65	30	15	25	32	30	40	
7410	15b4	500	3	1000	125	75/65	37	15	25	40	20	35	
7408	15a5	500	3	1000	125	80	40		20	27	18	30	
7409	15b5	500	3	1000	125	80	35		25	45	20	37	
7155	16a1	500	3	1000	150	53/47	80	13			35	45	Sehr schwacher Saum, einseitig
7414													
7423	16b1	500	3	1000	150	53/47	83	13	20	42	33	43	

6. Anhang

7415	16a2	500	3	1000	150	35/55	65				40	59	Saum unvollständig
7422	16b2	500	3	1000	150	35/55	70		36	46	45	62	Saum unvollständig
7416	16a3	500	3	1000	150	70	40	15	28	38	40	50	
7421	16b3	500	3	1000	150	70	40	15	21	32	33	45	
									40	55			
7417	16a4	500	3	1000	150	72/68	60	10	23	33	25		
7420	16b4	500	3	1000	150	72/68	60	10	20	30	25	35	
7151	16a5	500	3	1000	150	70	60		18		20		Saum sehr schwach
7418													
7419	16b5	500	3	1000	150	70	60		27	37	25	35	

5,2 Skalenteile (auf Bild) = 148/149 mm (Lineal auf Laptop-Bildschirm)

10 mm (Millimeterpapier auf Bild) = 148/150 mm (Lineal auf Laptop-Bildschirm, horizontal und vertikal)

7,3 Skalenteile (auf Bild) = 14,0 mm (Millimeterpapier auf Bild)

alle Tabellenangaben in mm (Lineal Laptop-Bildschirm)

Ausgewertet an Bild 7073 (evtl. leichte Bildverzerrungen!) / Ausgewertet an Bild 7424 (evtl. leichte Bildverzerrungen!)

Nichtdurchblutete Lunge

Bild Nr.	Laserparameter				Krater			Saum				Bemerkung	
	Dauer [ms]	Anzahl	Rep. [ms]	Leistung [W]	Breite [mm]	Tiefe [mm]	Aufsicht [mm]	seitlich		tief			
								weiss	rot	weiss	rot		
7434	1000	1		50	12	8							
7536													
7435	1000	1		50			15/18						Kein Krater, nur Fleck und Saum, Pleura noch intakt, Kavitation darunter
7537													
7436	1000	1		50	9								Kein Krater
7438	1000	1		50									Keine Schädigung sichtbar
7439	1000	1		50		8	12/15						Kein Krater, nur Fleck und Saum, Pleura noch intakt, Kavitation darunter
7440	1000	1		75	20	14							
7526													
7535						15							
7441	1000	1		75	24	15							
7527													
7534						15							
7442	1000	1		75	23/27	20							
7528													
7533						25							
7443	1000	1		75	20	16							
7529													
7532						14							
7444	1000	1		75	22/25	15							
7530													
7531						20							
7452	1000	1		100	22/35	40		20					

6. Anhang

7516													
7525						40							
7453		1000	1		100	30/37	40						
7517													
7524							30						
7454		1000	1		100	45	25		20				
7518													
7523							25						
7455		1000	1		100	25							Keine Kratertiefe meßbar
7519													
7522							12		20			40	
7456		1000	1		100	25	35						
7520													
7521							35		25			25	
7457		1000	1		125	40	40						
7510													
7511							40						
7458		1000	1		125	40	30						
7509													
7512							30						
7459		1000	1		125	40/55	40						
7508													
7513							40		30			25	
7460		1000	1		125	37/58	40						
7507													
7514							40		25				
7461		1000	1		125	30/42	50		10				
7506													
7515							50		30			20	
7462		1000	1		150	30/45	50						Kein scharfer Saum sichtbar
7496													
7505							65		15				

7464		1000	1		150	40	45		18				
7497													
7504							45		15/10			30	
7465		1000	1		150	33/47	55		15				Krater schräg angeschnitten
7498													
7503							65						Krater schräg angeschnitten
7466		1000	1		150	28/32	75		20/15				
7499													
7502							75						
7467		1000	1		150	30	35		10				Krater schräg angeschnitten
7500													
7501							35		15				Krater schräg angeschnitten
7468		500	2	1000	50	12		15					Weißer Saum
7469		500	2	1000	50	10		10					Sehr schwach
7470		500	2	1000	50	10		10					Saum sehr schwach
7471		500	2	1000	50	14/17	15	11					Saum sehr schwach
7605													
7472		500	2	1000	50			8/10					Kein Krater, nur Fleck und Saum
7473		500	2	1000	75	18	30	18					
7596													
7597							35						
7474		500	2	1000	75	21	40						
7595													
7598							40						
7475		500	2	1000	75	18/23	30		20		15		
7594													
7599							30		20		15		
7476		500	2	1000	75	22/26	35						
7593													
7600							30						
7477		500	2	1000	75	22/33	40						
7592													

6. Anhang

7601							27		20		13		
7478		500	2	1000	100		32/40	35		20			
7582													
7591								37		22			
7479		500	2	1000	100		14/20	30	12/30	20		15	Roter/weißer Saum
7583													
7590								30		25		18	
7480		500	2	1000	100		23	35	20				
7584													
7589								30		30		22	
7481		500	2	1000	100		27	35		27			
7585													
7588								40					
7482		500	2	1000	100		30/37	50		30			
7586													
7587								45					
7483		500	2	1000	125		30/45	45					
7576													
7577								45		20		30	
7484		500	2	1000	125		33/30	40		30		25	
7575													
7578								45		30		17	
7485		500	2	1000	125		31/24	37		35		30	
7574													
7579								35		30		17	
7486		500	2	1000	125		25	40					
7573													
7580								35					
7487		500	2	1000	125		21	50					
7572													
7581								40					
7488		500	2	1000	150		31/40	50					Lochtiefe geschätzt, schräg

7562													angeschnitten
7571								50		30			
7489		500	2	1000	150		27/35	40		35		20	Lochtiefe geschätzt, schräg
7563													angeschnitten
7570								40		35		25	Lochtiefe geschätzt, schräg
7490		500	2	1000	150		40	38					angeschnitten
7564													
7569								45		32			
7491		500	2	1000	150		31/35	50		25			
7565													
7568								50		30		20	
7492		500	2	1000	150		32/34	45		35			
7566													
7492		500	2	1000	150		32/34	45					
7567													

5,2 Skalenteile (auf Bild) = 150 mm (Lineal auf Laptop-Bildschirm)

10 mm (Millimeterpapier auf Bild) = 148 mm (Lineal auf Laptop-Bildschirm, horizontal und vertikal)

7,3 Skalenteile (auf Bild) = 14,0 mm (Millimeterpapier auf Bild)

alle Tabellenangaben in mm (Lineal Laptop-Bildschirm)

Ausgewertet an Bild 7433 (evtl. leichte Bildverzerrungen!)

7. Literaturverzeichnis

- [AFA01] AFANASIEV, CHICHKOV, DEMCHENKO, ISAKOV, ZAVESTOVSKAYA; *Ablation of Metals by Ultrashort Laser Pulses: Theoretical Modeling and Computer Simulation*; Europhys. Conference Abstr., **25A** (2001) 2021-2024
- [ASH02] ASHITKOV, AGRANAT, KONDRATENKO, ANISIMOV, FORTOV, TEMNOV, SOKOLOWSKI-TINTEN; *Ultrafast Laser-Induced Phase Transitions in Tellurium*; JETP Letters, **7** (2002) 461-464
- [BAU05] M. BAUER; *Femtosecond ultraviolet photoelectron spectroscopy of ultra-fast surface processes*; J. Phys. D, **38** (2005) R253-R267
- [BEI01] R. BEIGANG; *Vorlesungsskript: Erzeugung und Anwendung ultrakurzer Lichtimpulse*; FB Physik, TU Kaiserslautern (2001)
- [BER89] H.-P. BERLIEN, G. MÜLLER; *Angewandte Lasermedizin*; Ecomed Verlagsgesellschaft (1989)
- [BGN99a] BERUFGENOSSENSCHAFT; *Prävention - Gehörschutz*; , **01** (1999) 7-12
- [BGN99b] BERUFGENOSSENSCHAFT NAHRUNGSMITTEL UND GASTSTÄTTEN; *Aufgabenkatalog für die arbeitsmedizinische und sicherheitstechnische Betreuung zu BGV A6 und BGV A7; Arbeitssicherheitsinformationen*, **10.31/02** (1999)
- [BIL99] J. BILE, W. SCHLEGEL; *Medizinische Physik*; Springer Verlag (1999)
- [BLE05] J. BLECH; *Ausflug in Jenseits*; SPIEGEL, **38/2005** (2005)
- [BMV03] BUNDESMINISTERIUM FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ, ERNÄHRUNG UND LANDWIRTSCHAFT (BMVEL); *Bericht über den Stand der Entwicklung des Tierschutzes*; BMVEL (2003)
- [BMV05] BUNDESMINISTERIUM FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ, ERNÄHRUNG UND LANDWIRTSCHAFT (BMVEL); *Bericht über den Stand der Entwicklung des Tierschutzes*; BMVEL (2005)

7. Literaturverzeichnis

- [**BRA05**] F. BRAUN, K. PLATZ, A. MÜLLER; *Ischämie-Reperfusionsschaden bei Dünndarmtransplantation*; *TransplantLinc*, **11** (2005)
- [**BRE04a**] D. BREITLING, C. FÖHL, F. DAUSINGER, T. KONONENKO, V. KONOV; *fs-Technology: Drilling of Metals*; *Topics Appl. Phys.*, **96** (2004) 131-156
- [**BRE04b**] D. BREITLING, S. KLIMENTOV, F. DAUSINGER; *fs-Technology: Interaction with Atmosphere*; *Topics Appl. Phys.*, **96** (2004) 75-91
- [**BRU05**] R. BRUCE-MICAH; *Untersuchungen zu PDT-Effekten auf der Hühner-Chorioallantoismembran und Messungen zur Anreicherungskinetik von PpIX-basierten Photosensibilisatoren*; Diplomarbeit, TU Kaiserslautern (2005)
- [**CHI96**] B.N. CHICHKOV, C. MOMMA, S. NOLTE, F. VON ALVENSLEBEN, A. TÜNNERMANN; *Femtosecond, picosecond and nanosecond laser ablation of solids*; *Appl. Phys. A*, **63** (1996) 109-115
- [**COU05**] A. COUAIRON, L. SUDRIE, M. FRANCO, B. PRADE, A. MYSYROWICZ; *Filamentation and damage in fused silica induced by tightly focused femtosecond laser pulses*; *Phys. Rev. B*, **71** (2005) 125435
- [**DEM94**] W. DEMTRÖDER; *Experimentalphysik 1*; Springer Verlag (1994)
- [**DEM96**] W. DEMTRÖDER; *Laser Spectroscopy*; Springer Verlag (1996)
- [**DOC88**] F. DOCCIO, P. REGONDI, M.R.C. CAPON, J. MELLERIO; *Study of the temporal and spatial dynamics of plasmas induced in liquids by ns Nd:YAG laser pulses*; *Appl. Opt.*, **27** (1988) 3661
- [**ELL02**] O. ELLEGAARD, T. NEDELEA, J. SCHOU, H.M. URBASSEK; *Plume expansion of a laser-induced plasma studied with the particle-in-cell method*; *Applied Surface Science*, **197-198** (2002) 229-238
- [**ENG03**] A. BARON VON ENGELHARDT; *Autolog perfundierte Schweinelungen von Schlacht- und Versuchstieren.*; Dissertation, FU Berlin (2003)
- [**FAL99**] A. FALLER, M. SCHÜNKE, G. SCHÜNKE; *Der Körper des Menschen*; Thieme (1999)
- [**FRE97**] M. FRENZ; *Laseroperation für die Mittelohrchirurgie*; *Neue Zürcher Zeitung*, 05/02/1997 (1997)

7. Literaturverzeichnis

- [GIT00] A. GITTER; *Vorlesung Anatomie und Physiologie: Pathophysiologie des Hörens*; Inst. Klin. Physiologie, FU Berlin, (2005)
- [GOE04] MARCUS GÖTZ; *fs-Technology: Neurosurgical Applications*; Topics Appl. Phys., **96** (2004) 203-211
- [GRE98] K. DE GREEF, D. YSEBAERT, M. GHIELI, S. VERCAULTEREN, E. NOUWEN, E. EYSKENS, M. DE BROE; *Neurophils and acute ischemia-reperfusion injury*; Jour. o. Nephrol., **3/1998** (1998) 110-122
- [GUX05] X. GU, H.M. URBASSEK; *Atomic dynamics of explosive boiling of liquid-argon films*; Appl. Phys. B, **81** (2005) 675-679
- [HEI04] A. HEISTERKAMP, H. LUBATSCHOWSKI; *fs-Technology: Subcellular Photodisruption*; Topics Appl. Phys., **96** (2004) 227-233
- [HEN41] L. HENYAY, J. GREENSTEIN; *Diffuse radiation in the galaxy*; Astrophys. J., **93** (1941) 70-83
- [HIB96] R. HIBST; *Technik, Wirkungsweise und medizinische Anwendungen von Holmium- und Erbium-Lasern*; Ecomed Verlagsgesellschaft (1996)
- [HOF05] E. HOFFMANN; *persönliche Kommunikation*; , (2005)
- [HUE03] D. HUETTENBERGER, H.-J. FOTH; *Photometrical and dosimetical measurements for photodynamic diagnosis and therapy with ALA and h-ALA induced PpIX*; Proc. SPIE, **5142** (2003) 223-227
- [ITI04] T.E. ITINA, J. HERMANN, PH. DELAPORTE, M. SENTIS; *Modeling of metal ablation induced by ultrashort laser pulses*; Thin Solid Films, **453 -454** (2004) 513-517
- [JAC93] S. JACQUES; *The role of tissue optics and pulse duration during high-power laser irradiation*; Applied Optics, **32** (1993) 2447-2454
- [JIA04] L. JIANG, H. L. TSAI; *Prediction of crater shape in femtosecond laser ablation of dielectrics*; J. Phys. D, **37** (2004)
- [KEL96] U. KELLER; *Vorlesungsskript: Ultrakurzzeit-Laserphysik*; ETH Zürich (1996)
- [KEN95] P.K. KENNEDY; *A first-order model for computation of laser-induced breakdown thresholds in ocular and aqueous media - Part I: Theory*; IEEE J. Quantum Electronics, **31** (1995) 2241-2249

7. Literaturverzeichnis

- [KIE03] J. KIEFER, J. TILLEIN, Q. YE, R. KLINKE, W. GSTOETTNER; *Application of CO₂- and Erbium:YAG-Lasers in Inner Ear Surgery - An Experimental Study*; Otology & Neurotology, (2003)
- [KNE95] F. KNEUBÜHL, M. SIGRIST; *Laser*; B. G. Teubner (1995)
- [KUN00] K. KUNSCH, S. KUNSCH; *Der Mensch in Zahlen*; Spektrum akademischer Verlag (2000)
- [KUN95] K. KUNZI-RAPP; *Die Chorioallantoismembran des Befruchteten Hühnereies - ein in-vivo Modell in der Photodynamischen Therapie*; Dissertation, Universität Ulm (1995)
- [KUR01] M. KURATA-NISHIMURA, F. TOKANAI, Y. MATSUO, T. KOBAYASHI, J. KAWAI, K. MIDO. *Femtosecond laser ablation for simultaneous atomization and ionization (fs-SAI) of large organic molecules*; RIKEN Review, Inst. of Phys. and Chem. Res., Japan, 33 (2001)
- [LAS03] LASERLINE GmbH; *Handbuch Diodenlaser LDF400-450*; Techn. Dokumentation (2003)
- [LIN00] D. VON DER LINDE, K. SOKOLOWSKI-TINTEN; *Physical mechanisms of short pulse laser ablation*; Appl. Surf. Science, **154-155** (2000) 1-10
- [LIN04] A. LINDER; *persönliche Gespräche*; (2004)
- [LIP89] H. LIPPERT; *Anatomie*; Urban&Schwarzenberg (1989)
- [LUB03] H. LUBATSCHOWSKI, A. HEISTERKAMP, F. WILL, A. I. SINGH, J. SERBIN, A. OSTE; *Medical applications for ultrafast laser pulses*; RIKEN Review, Inst. of Phys. and Chem. Res., Japan, **50** (2003)
- [LUB04a] H. LUBATSCHOWSKI, A. HEISTERKAMP; *fs-Technology: Ophthalmic Applications*; Topics Appl. Phys., **96** (2004) 187-203
- [LUB04b] H. LUBATSCHOWSKI, A. HEISTERKAMP; *fs-Technology: Interaction with Biological Tissue*; Topics Appl. Phys., **96** (2004) 91-105
- [MAT94] S. MATCHER, M. COPE, D. DELPY; *Use of the water absorption spectrum to quantify tissue chromophore concentration changes in near infrared spectroscopy*; Phys. in Med. & Biol., **39** (1994) 177-196

7. Literaturverzeichnis

- [MEY00] J. MEYER, A. W. GUMMER; *Physiologische Auswirkungen einer Zerstörung der Tip-Links kochleärer Haarsinneszellen*; HNO, Deut. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, **48** (2000)
- [MOL04] A. M. MOLS, V. KNAPPE, H. J. BUHR, J.-P. RITZ; *Laser-induced Thermotherapy (LITT): Dose-Effect Relation on Lung Tissue*; Med. Laser Appl., **19** (2004)
- [MTS03] KAPTEYN-MURNANE LABORATORIE INC.; *Model MTS Mini Ti:Sapphire Laser Kit, Instruction Manual*; Techn. Dokumentation (2003)
- [NED02] T. NEDELA, H.M. URBASSEK; *Particle-in-cell simulation of the pulsed planar expansion of a fully ionized plasma off a surface*; Physics of Plasmas, **8** (2002) 3209-3216
- [NED04b] T. NEDELEA, H.M. URBASSEK; *Parametric study of ion acceleration in a one-dimensional plasma expansion using the particle-in-cell simulation*; Phys. Rev. E, **69** (2004) 0564081-0564088
- [NET03] P. NETT, G. STÜSSI, M.WEBER, J. SEEBACH; *Transplantationsmedizin: Strategien gegen Organmangel*; Schweiz. Med. Forum, **24** (2003) 559-568
- [NIE03] M. NIEMZ; *Laser-Tissue Interactions*; Springer Verlag (2003)
- [NIE04] M.H. NIEMZ, A. KASENBACHER, M. STRASSL, A. BÄCKER, A. BEYERTT, D. NICKEL, A. GIESEN; *Tooth ablation using a CPA-free thin disk femtosecond laser system*; Appl. Phys. B, **79** (2004)
- [NOA97] J. NOACK, R. TÖNNIES, C. HOHLA, R. BIRNGRUBER, A. VOGEL; *Influence of ablation Plume dynamics on the formation of central islands in excimer laser photorefractive keratectomy*; Ophthalmology, **104** (1997) 823-830
- [NOA99] J. NOACK, A. VOGEL; *Laser-induced plasma formation in water at nanosecond to femtosecond time scales: Calc. of thresholds, absorption Coefficients, and energy density*; IEEE J. Quantum Electronics, **35** (1999) 1156-1167
- [PAL96] G. PALTAUF, H. SCHMIDT-KLOIBER; *Microcavity dynamics during laser-induced spallation of liquids and gels*; Appl. Phys. A, **62** (1996) 303-311
- [PFA76] F. PFANDER; *Knalltrauma*; Springer Verlag (1976)

7. Literaturverzeichnis

- [PIE97] R. N. PIERSON, W. KASPER-KONIG, D. N. TEW, V. K. YOUNG, J. DUNNING, J. HORSLEY, N. R. B. CAREY; *Hyperacute Lung Rejection in a Pig-to-Human Transplant Model: The Role of Anti-Pig Antibody and Complement*; *Transplantation*, **63** (1997) 594-603
- [PIT00] W. PITTERMANN; *Advantages and limitations of isolated organs*; *IF-SCC magazine*, **2/2000** (2000)
- [POL92] POLYTEC GMBH; *Vibrometer Operator's Manual, VIB-MAN-9203-e03*; Techn. Dokumentation (1992)
- [POL96] POLYTEC GMBH; *Operator's Manual QC Vibr. System, Man-OFV-2601/2602-9610-e01*; Techn. Dokumentation (1996)
- [PRA98] S. PRAHL; *Tabulated Molar Extinction Coefficient for Hemoglobin in Water*; *www-Dokument*, <http://omlc.ogi.edu/spectra/> (1998)
- [QUA03] QUANTRONIX CORP.; *Second Harmonic Nd:YLD Laser 527DQ, Operation Manual*; Techn. Dokumentation (2003)
- [QUA98] QUANTRONIX CORP.; *Odin, Multipass Femtosecond Ti:Sapphire Amplifier System, User's Manual*; Techn. Dokumentation (1998)
- [RET02] B. RETHFELD, A. KAISER, M. VICANEK, G. SIMON; *Ultrafast dynamics of nonequilibrium electrons in metals under femtosecond laser irradiation*; *Phys. Rev. B*, **65** (2002) 214303
- [RET04] B. RETHFELD, K. SOKOLOWSKI-TINTEN, D. VON DER LINDE, S. I. ANISIMOV; *Timescales in the response of materials to femtosecond laser excitation*; , **79** (2004)
- [RET04b] B. RETHFELD; *Unified Model for the Free-Electron Avalanche in Laser-Irradiated Dielectrics*; *Phys. Rev. Lett.*, **18** (2004) 187401
- [RET99] B. C. RETHFELD; *Mikroskopische Prozesse bei der Wechselwirkung von Festkörpern mit Laserpulsen im Subpikosekundenbereich*; Dissertation, TU Braunschweig (1999)
- [ROL02] A. ROLLE, .R. KOCH, S. K. ALPARD, J. B. ZWISCHENBERGER; *Lobe-Sparing Resection of Multiple Pulmonary Metastases With a New 1318-nm Nd:YAG Laser-First 100 Patients*; *Ann. Thorac. Surg.*, **74** (2002) 865-869
- [ROL03] A. ROLLE; *Laser Applications in Lung Parenchyma Surgery*; *Med. Laser Appl.*, **18** (2003) 271-280

7. Literaturverzeichnis

- [ROL04] A. ROLLE, A. PERESZLENYI; *Laser resection of lung metastasis*; Multimedia Manual of Cardiothoracic Surg. (mmcts), **10.1510** (2004)
- [RUF04] A. RUF, F. DAUSINGER; *fs-Technology: Interaction with Metals*; Topics Appl. Phys., **96** (2004) 105-114
- [RUL98] C. RULLIERE; *Femtosecond Laser Pulses*; Springer Verlag (1996)
- [SCH02] C. B. SCHAFFER, N. NISHIMURA, E. N. GLEZER, A. M.-T. KIM, E. MAZUR; *Dynamics of femtosecond laser-induced breakdown in water from femtoseconds to microseconds*; OPTICS EXPRESS, **10-3** (2002) 196-203
- [SCH02b] C. SCHÄFER, H.M. URBASSEK; *Metal ablation by picosecond laser pulses: A hybrid simulation*; Phys. Rev. B, **66** (2002) 1154041-1154048
- [SCH04] H. SCHWOERER; *fs-Technology: Generation of X-Rays by Intense Femtosecond Lasers*; Topics Appl. Phys., **96** (2004) 235-254
- [SCH05] U. SCHÖNFELD; *persönliche Kommunikation*; , (2005)
- [SCH97] SCHMIDT, THEWES; *Physiologie des Menschen*; Springer Verlag (1997)
- [SER02] J. SERBIN, T. BAUER, C. FALLNICH, A. KASENBACHER, W. H. ARNOLD; *Femtosecond lasers as novel tool in dental surgery*; Appl. Surf. Science, **197-198** (2002) 737-740
- [SKR88] V. SKRIPOV, E. SINITSYN, E. PAVLOV, G. MURATOV, N. BULANOV, V. BAIDAKOV; *Thermophysical properties of liquids in the metastable (superheated) state*; (1988)
- [SOK04] K. SOKOLOWSKI-TINTEN, D. VON DER LINDE; *Ultrafast phase transitions and lattice dynamics probed using laser-produced x-ray pulses*; J. Phys.: Condens. Matter, **16** (2004)
- [SOK98] K. SOKOLOWSKI-TINTEN, J. BIALKOWSKI, A. CAVALLERI, D. VON DER LINDE; *Transient States of Matter during Short Pulse Laser Ablation*; Phys. Rev. Lett., **81-1** (1998) 224-227
- [SPE96] SPECTRA-PHYSICS; *Millenia V, Diode-pumped, cw Visible Laser, User's Manual*; Techn. Dokumentation (1996)

7. Literaturverzeichnis

- [STE04] F. STEEB; *Aufbau eines Pulsformers für ultrakurze Laserpulse zur Manipulation von Oberflächenprozessen*; Diplomarbeit, TU Kaiserslautern (2004)
- [TAK77] A. TAKATA, L. ZANEFELD, W. RICHTER; *Laser-induced thermal damage in skin*; Aerospace Med., **Rep. SAM-TR-77-38** (1977)
- [THE91] G. THEWS, E. MUTSCHLER, P. VAUPEL; *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*; Wissensch. Verlagsges. mbH (1991)
- [TOF04] B. TOFTMANN, C. BUDTZ-JØRGENSEN, B. DOGGETT, J. SCHOU, J. G. LUNNEY; *Plume dynamics of UV laser ablation of silver in vacuum with fs-pulses*; Riso National Laboratory (2004) 16
- [TRA02] M. TRAVAGLINI; *Design and Testing of new Disc Springs for the Measurement of the Recoil Momentum...*; Diplomarbeit, Universita' Degli Studi Di Ancona (2002)
- [VER97] A. VERVOORTS; *Prüfung von Tumormedikamenten in einem schmerzfreien System "The Hen's egg story"*; Dissertation, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf (1997)
- [VOG00] A. VOGEL ET AL.; *Schlierenverfahren zur Darstellung gepulster Laserablation von biologischem Gewebe*; Forschungs- und Entwicklungsbericht, Med. Laserzentr. Lübeck, (2000) 26-31
- [VOG01a] A. VOGEL ET AL.; *IR-Laser-Ablation in Wasser: Blasendynamik unter Einfluß einer festen Grenzfläche*; Forschungs- und Entwicklungsbericht, Med. Laserzentr. Lübeck (2001) 39-41
- [VOG01b] A. VOGEL ET AL.; *Chemische, thermische und mechanische Effekte von femtosekundenlaserinduzierten Plasmenniedriger Dichte*; Forschungs- und Entwicklungsbericht, Med. Laserzentr. Lübeck (2001) Kap. 3.2.3
- [VOG02] A. VOGEL, J. HNOACK, G. HUETTMANN, G. PALTAUF; *Femtosecond-laser-produced low-density plasmas in transparent biological media: a tool for creation of chemical, thermal and thermomechanical effects*; Proc. SPIE, **4633** (2002) 23-37
- [VOG03] A. VOGEL, V. VENUGOPALAN; *Mechanisms of Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues*; Chem. Rev., (2003) 577-644

7. Literaturverzeichnis

- [WEI04a] P. WEIGL, A. KASENBACHER, K. WERELIUS; *fs-Technology: Dental Applications*; Topics Appl. Phys., **96** (2004) 167-187
- [WEI04b] M. WEIKERT, F. DAUSINGER; *fs-Technology: Cutting of Diamond*; Topics Appl. Phys., **96** (2004) 155-165
- [WEI04c] M. WEIKERT, F. DAUSINGER; *fs-Technology: Surface Structuring*; Topics Appl. Phys., **96** (2004) 117-130
- [WEI05] N. WEISSMANN, N. KUZKAYA, B. FUCHS, V. TIYERILI, R. SCHÄFER, H. SCHÜTTE, H. GHOFrani, R. SCHERMULY, C. SCHUDT, ET AL; *Detection of reactive oxygen species in isolated, perfused lungs by electron spin resonance spectroscopy*; Respir. Res., **86** (2005)
- [ZAK02] A. S. ZAKHAROV, M. V. VOLKOV, I. P. GUROV V. V. TEMNOV, K. SOKOLOVSKI-TINTEN, D. VON DER LINDE; *Interferometric diagnostics of ablation craters formed by femtosecond laser pulses*; J. Opt. Techno, **69-7** (2002) 478-482
- [ZEI02] D. ZEIDLER; *Coherent Control of Molecular Dynamics with Shaped Femtosecond Pulses*; Dissertation, LMU München (2002)
- [ZHI02] L. V. ZHIGILEI, A. M. DONGARE; *Multiscale Modeling of Laser Ablation: Applications to Nanotechnology*; CMES, **3** (2002) 539-555
- [ZHI03] L. V. ZHIGILEI, E. LEVEUGLE, B. J. GARRISON, Y. G. YINGLING, M. I. ZEIFMAN; *Computer Simulations of Laser Ablation of Molecular Substrates*; Chem. Rev., **103** (2003) 321-347
- [ZHI97] L. V. ZHIGILEI, P. B. S. KODALI, B. J. GARRISON; *Molecular Dynamics Model for Laser Ablation and Desorption of Organic Solids*; J. Phys. Chem. B, **101** (1997) 2028-2037

7. Literaturverzeichnis

8. Veröffentlichungen

1) *Laser-tissue interaction with fs pulses: measurement of the recoil momentum by laser Doppler vibrometry*

GAETANO SESSA, MICHELE TRAVAGLINI, DIRK MITTNACHT, HANS-JOCHEN FOTH;
PROC. SPIE VOL. 4961, P. 60-65, LASER-TISSUE INTERACTION XIV; STEVEN L. JACQUES, DONALD D. DUNCAN, SEAN J. KIRKPATRICK, ANDRES KRIETE; Eds.; JUL 2003

2) *Laser-tissue interaction with fs pulses: measurement of the recoil momentum by laser Doppler vibrometry*

DIRK MITTNACHT, GAETANO SESSA, MICHELE TRAVAGLINI, HANS-JOCHEN FOTH;
PROC. SPIE VOL. 5503, P. 116-123, SIXTH INTERNATIONAL CONFERENCE ON VIBRATION MEASUREMENTS BY LASER TECHNIQUES: ADVANCES AND APPLICATIONS; ENRICO P. TOMASINI; Ed.; JUN 2004

3) *Laser-tissue interaction with fs pulses: measurement of the recoil momentum by laser Doppler vibrometry*

DIRK MITTNACHT, GAETANO SESSA, MICHELE TRAVAGLINI, HANS-JOCHEN FOTH;
Proc. SPIE Vol. 5142, p. 154-160, Therapeutic Laser Applications and Laser-Tissue Interactions; Rudolf W. Steiner; Ed.; Oct 2003

8. Veröffentlichungen

4) *Space Charge Effects in Photoemission with a low repetition, high intensity femtosecond laser source*

S. PASSLACK, S. MATHIAS, D. MITTNACHT, M. AESCHLIMANN, M. BAUER; *submitted to J. Appl. Phys.; 2005*

5) *Results on Laser Tissue Interaction with an High-Power Diode Laser on the Homologue Lung Perfusion Model*

D. MITTNACHT, D. HÜTTENBERGER, A. LINDER, A. GAUER, H.-J. FOTH; *in Vorbereitung f. Medical Laser Application, Urban & Fischer*

9. Bibliographie

Dirk Mittnacht
Carlo Schmid Str. 43
67663 Kaiserslautern
Deutsche Staatsangehörigkeit, verheiratet

- | | |
|----------------------------|--|
| 06.09.1972 | geboren in Kirchheimbolanden |
| 08/1979 bis 07/1983 | Grundschule Marnheim |
| 08/1983 bis 06/1992 | Gymnasium Weierhof, Abgeschlossen mit Abitur |
| 07/1992 bis 09/1993 | Ableistung des Grundwehrdienstes, Soldat auf Zeit |
| 10/1993 bis 02/2001 | Studium der Physik an der Universität Kaiserslautern, Abschluss Diplom Physik, Diplomarbeit in medizinischer Physik, Thema der Arbeit: „Untersuchungen zum Abtrag von Hämorrhoidengewebe durch CO ₂ -Laserstrahlung und physikalische Grundlagen für einen Sensor zur Gewebedickenmessung“ |
| 07/2001 bis 02/2006 | Promotion im Fachbereich Physik der TU Kaiserslautern, Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter, vorl. Thema der Dissertation: „Untersuchungen zur Laserlicht-Gewebe-Wechselwirkung: Dynamik der Hartgewebeablation durch ultrakurze Laserpulse und Weichgewebeabtrag mit Hochleistungs-Diodenlaserstrahlung in einem in-vivo Lungenmodell“ |

10. Danksagung

Die Entstehungsjahre dieser Arbeit waren höchst interessant und ereignisreich, gleichzeitig aber auch lehrreich und formend – manchmal glaube ich, auch über die Entstehung einer Doktorarbeit könnte man ein Buch schreiben. In gewisser Weise ist diese Arbeit ein Exot im Fachbereich Physik der TU Kaiserslautern, schließlich muss sich das Fachgebiet der medizinischen Physik zwischen all den grundlagenorientierten Arbeitsgruppen behaupten. Für die Möglichkeit, trotzdem eigenständig und selbstverantwortlich in diesem Gebiet forschen zu können, danke ich Dr. Hans-Jochen Foth herzlich. Ich denke, es ist nicht selbstverständlich dass ein solches Forschungsgebiet ohne eigenständige Professur bestritten werden kann.

Einen wesentlichen Teil dazu hat sicherlich auch Dirk Hüttenberger beigetragen, durch sein schier unerschöpfliches medizinisch-biologisches Fachwissen wurden einige Bereiche dieser Arbeit erst ermöglicht. Doch auch für die entspannenden Diskussionen um die technischen Details der neusten Entwicklungen seitens eines süddeutschen Automobilkonzerns oder um die politische Entwicklung der Welt bin ich ihm extrem verbunden.

Meine „zweite Heimat“ fand ich in der Arbeitsgruppe von Prof. Martin Aeschliemann, ihm danke ich vor allem für die kontinuierliche finanzielle und technische Unterstützung – konnte ich doch jederzeit auf die volle Ausstattung seiner AG zurückgreifen. An dieser Stelle sei auch allen aktuellen und ehemaligen Gruppenmitgliedern für die vielfältige Unterstützung gedankt, namentlich Marlies für den Erfahrungstransfer im Bereich der Lasersysteme, Michael Bauer für die zahlreichen Gespräche rund um den Verstärker und Doro für die endlosen Verstärkerjustagen und ihr herausragendes soziales Engagement. An dieser Stelle – auch wenn nicht Mitglied unserer Arbeitsgruppe – sei auch Marcel Krenz gedankt, der uns in den schweren Stunden des Odinversagens mit seinem phänomenalen Praxiswissen beigestanden hat. Natürlich wären ohne das handwerkliche Können und das technische Wissen unserer Techniker Harry und Richard viele Lösungen

10. Danksagung

schlichtweg unlösbar geblieben, nur durch jahrelange Erfahrung kann man Doktoranden Freitags um 14:01 Uhr eine dringend benötigte Sicherung in die Hand drücken ;o)

Speziell für den Entwurf und die Konstruktion des Lungenmodells (Schneewittchensarg 2000) danke ich Andrea Schulze und der Metallwerkstatt. Desweiteren wäre die Realisierung dieses Modells ohne die Hilfe von Herrn Dr. Linder und der Lungenklinik Hemer sicherlich nicht möglich gewesen. Auch dem Westpfalz-Klinikum bin ich für die vielfältige Unterstützung sehr dankbar, speziell der Herz-OP für die großzügige Überlassung von abgelaufenem OP-Material für unsere Versuche.

Wer jemals versucht hat, die schlachtwarme Lunge eines Schweins zu bekommen, weiß, wie dankbar ich den Metzgereien Herm & Wolk aus Enkenbach und Härting aus Kaiserslautern sowie den zuständigen Veterinären bin. Herrn Vollmer danke ich ganz speziell, da es ihm stets gelang, einige Lungen möglichst ohne Verletzungen herauszuschneiden (was montags um 4 Uhr morgens keine Selbstverständlichkeit ist, vor allem wenn der FCK am Wochenende wieder mal verloren hatte :-).

Für die Unterstützung von pathologischer Seite und für unzählige Lungenschnitte möchte ich Herrn Dr. Gauer und sein Mitarbeitersteam lobend und dankend erwähnen.

Dem Korrekturstudio Möma bin ich extrem dankbar für das Lektorat meiner Texte, speziell Silke – Adlerauge – Marienfeld sei für das Erspähen auch des letzten doppelten Leerzeichens ganz herzlich gedankt!

Für die Finanzierung eines Großteils der Studien danke ich der „Stiftung Rheinland Pfalz für Innovation“.

Nun habe ich fast alle aufgezählt, die mit bei meiner Arbeit begleitet und unterstützt haben, es fehlt aber noch die mindestens ebenso wichtige Seite, der Ausgleich zum alltäglichen Arbeitsleben – die Familie und meine Freunde. Meine Eltern haben mich stets auf dem Weg zu meinem Wunschberuf unterstützt und gefördert, ohne Sie wäre diese Ausbildung so wohl nicht möglich gewesen – Danke!

Zum Abschluss – aber auch am innigsten – danke ich dem wichtigsten Menschen in meinem Leben: meiner Frau Martina. Ohne Ihre unablässige Unterstützung in allen Bereichen und vor allem in der letzten und schwierigsten Zeit des Zusammenschreibens wäre diese Arbeit heute nicht das was sie ist – fertig!

„Zwei Wochen intensiver Laborarbeit können einem einen ganzen Nachmittag in der Bibliothek ersparen!“

Ursprung unbekannt – wurde aber im Rahmen dieser Arbeit verifiziert