
Michael Klingenberg

Entwicklung einer Therapie-Einheit
zur volumenkonformen
Laserbehandlung von Tumoren



Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg 1999

IN A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich-Mathematischen
Gesamtfakultät
der
Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Dipl.-Phys. Michael Klingenberg
aus Freiburg

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.99

**Entwicklung einer Therapie-Einheit
zur volumenkonformen
Laserbehandlung von Tumoren**

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

Dissertation
submitted to the
Combined Faculties for the Natural Sciences and for Mathematics
of the Rupertus Carola University of
Heidelberg, Germany
for the degree of
Doctor of Natural Sciences

**Development of a Therapy Unit
for volume-conformal
Laser-Treatment of Tumors**

presented by

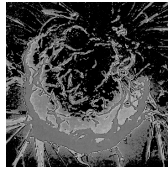
Diplom-Physicist: Michael Klingenberg
born in: Freiburg, Germany

Heidelberg, 07/07/1999

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

Zusammenfassung. *Eines der Hauptanwendungsgebiete therapeutischer Laser in der Medizin ist die Koagulation von Tumoren. Bei der Laser-induzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT) wird die Laserenergie über speziell entwickelte Applikatoren im Kontaktverfahren in das tumoröse Gewebe eingestrahlt. In dieser Arbeit wurde ein Therapiesystem entwickelt, das die effektive und volumenkonforme Bestrahlung von Tumoren erlauben soll. Es umfaßt ein Multifaser-System und neu entwickelte LITT-Lichtleiter, die im Gegensatz zu konventionellen Streuapplikatoren auf dem Prinzip der effizienteren Volumenstreuung beruhen. Mit verschiedenen Applikatortypen wurde in Gewebestudien die Steigerung der Effizienz bezüglich des induzierten Koagulationsvolumens untersucht. Dazu wurden Experimente unter Verwendung einer internen Applikatorkühlung durchgeführt und verschiedene Bestrahlungsstrategien getestet. Es konnte gezeigt werden, daß die gleichzeitige Verwendung von zwei Fasern gegenüber der aufeinanderfolgenden Bestrahlung eine Vergrößerung der Läsionszone von 60 - 70 Prozent zur Folge hat. Die in vitro - Experimente erfolgten unter Anwendung eines Kernspinresonanz-Thermometrieverfahrens, daß die quantitative Temperaturmessung in Echtzeit ermöglicht. Während die Einzelfaser-Anwendungen nur die Erzeugung von konvex geformten Isothermenflächen zulassen, können bei der Applikation von mehreren Fasern konkave Schädigungszonen induziert werden. Zusätzlich wurden mit einem mathematischen Modell die Temperaturverteilungen bei Multifaser-Applikation simuliert. Die Ergebnisse deuten an, daß die Multifaser-LITT eine effektive Methode zur konformen Behandlung von komplex geformten Tumolvolumen darstellt.*

Abstract. *Laser-induced interstitial thermotherapy (LITT) of tumors has become a major field of research for clinical laser applications. Light is most effectively applied in direct contact to the tissue by means of specially designed glass fibers leading to irreversible tissue damage by coagulation. In this study, a therapeutic system was developed including a multi-fiber system and a novel fiber applicator based on volume scattering. The experiments demonstrated, that volume scatterers distribute the light more homogeneously than conventional surface scatterers. The coagulation efficiency of different applicator types was evaluated as a function of temporal strategy. The simultaneous application of two fibers induced a coagulated lesion that was 60-70 percent larger than in a sequential application. The application of multiple fibers for the conformal irradiation of tumors by LITT has been investigated. Therefore a series of single-fiber and multi-fiber LITT experiments were performed in different samples of porcine muscle and liver tissue in vitro. For real time mapping of temperature changes in the irradiated tissue a new quantitative method of magnetic resonance imaging (MRI) thermometry has been applied. While single-fiber applications only induced convex shaped isotherms, concave structures could be generated using multiple fibers. A numerical model was used to calculate the temperature distributions induced by multi-fiber applications. The results indicate, that simultaneous multi-fiber LITT will provide the most effective strategy for conformal treatment of complex shaped tumor volumes while adjacent critical structures can be preserved.*



Rasterelektronische Aufnahme einer Brustkrebszelle

NIH/Custom Medical Stock Photo

Umkehrung des Krebses

des Sekund-Terzganges g-moll/a-moll/C-dur
zum Terz-Sekundgang h-moll/d-moll/E-dur.



Tonartliche Anordnung der
Sonaten und Partiten für Violine solo von
J. S. Bach.

*Für Renate, Lea
und Luca*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen der Laser-Gewebe-Wechselwirkungen	5
2.1	Überblick und Klassifizierung	5
2.2	Die photothermische Wechselwirkung	7
2.3	Wechselwirkung von Licht mit Gewebe	11
2.4	Wärmetransport	16
2.5	Experimentelle Bestimmung der Gewebeparameter	17
3	Laser-induzierte interstitielle Thermotherapie	21
3.1	Prinzip der LITT	21
3.2	Applikatoren	24
3.3	Therapiekontrolle	26
3.4	Therapieplanung	27
3.5	Klinische Anwendungen	30
4	Applikatorentwicklungen	33
4.1	Applikator Design	33
4.1.1	Fasermaterial	33
4.1.2	Diffusormaterial	38
4.1.3	Intern gekühlter Applikator	40
4.2	Vergleich der Abstrahlcharakteristiken	41
4.3	Gewebeexperimente mit Quarzglasapplikatoren	44
4.4	Gewebeexperimente mit gekühltem Applikator	45
4.5	Diskussion	48
5	Therapiekontrolle	49
5.1	Prinzip der MR-Thermometrie	49
5.1.1	Die Magnet-Resonanz-Tomographie	50
5.1.2	Methode der Temperaturmessung	51

5.2	Experimenteller Aufbau	53
5.3	Ergebnisse	55
5.4	Diskussion	56
6	Multifaser-Applikationen	61
6.1	Aufbau eines Multifaser-Systems	61
6.1.1	Faserkoppelung	62
6.1.2	Optischer Aufbau der Strahlteilereinheit	63
6.2	Gewebestudien zur Effektivitätssteigerung	64
6.2.1	Aufbau der Experimente	65
6.2.2	Ergebnisse und Diskussion	66
6.3	Gewebestudien zur Induzierung irregulär geformter Koagulationsnekrosen ..	69
6.3.1	Aufbau der Experimente	70
6.3.2	Ergebnisse und Diskussion	71
7	Simulation der Temperaturverteilung	77
7.1	Mathematisches Modell	77
7.2	Prinzip des Algorithmus	80
7.3	Ergebnisse bei einer Punktquelle	84
7.4	Ergebnisse zur Multifaser-Simulation	85
8	Zusammenfassung und Ausblick	89
	Literatur	93
	Liste der Veröffentlichungen	101
	Danksagung	103



1 Einleitung

Mit der Erfindung des Lasers wurden die Strategien zur Bekämpfung von Krebs durch eine mächtige Methode erweitert. Die therapeutischen Laseranwendungen in der Chirurgie nutzen dessen Eigenschaften für das präzise Schneiden von Gewebe („Laser-Skalpell“). Die Resektion von Tumoren durch das thermische Schneiden ist aber problematisch, da durch die Erzeugung von Blutungen Tumorzellen am Operationsherd gestreut werden können, wodurch die Gefahr eines neuen Tumorwachstums in gesundem Gewebe entsteht. Für die Tumorthherapie wurden daher neue Laserverfahren entwickelt, die andere Ansätze als die Resektion verfolgen: Das Prinzip der Photokoagulation basiert auch auf der Konversion von elektromagnetischer Energie in Wärme, das betreffende Gewebe wird aber nicht herausgeschnitten, sondern durch die Temperaturentwicklung nekrotisiert. Die nicht-thermische Gewebeablation und die Photodynamische Therapie (PDT) bauen hingegen auf vollkommen anderen Laser-Gewebe-Wechselwirkungen auf.

Diesen Verfahren ist gemeinsam, daß sie meist minimal-invasiv durchgeführt werden können. Die Entwicklung und klinische Etablierung minimal-invasiver Krebstherapien sind in den letzten Jahren vermehrt Gegenstand der medizinischen Forschung. Derartige Therapiemethoden haben, insbesondere im Rahmen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung, große klinische Bedeutung, da mit geringer Belastung der Patienten, geringer Hospitalisierungsdauer und schonenden Anästhesieverfahren eine effektive lokale Tumorkontrolle erreicht werden kann. Zu diesen Verfahren gehört auch eine spezielle Tumorbehandlung, die unter der Bezeichnung „Laser-induzierte interstitielle Thermotherapie“ (LITT) bekannt geworden ist¹ und die Behandlung von großvolumige Tumoren mit Durchmessern von mehreren Zentimetern ermöglicht.

Die Grundidee der LITT besteht darin, in einem wohldefinierten Zielvolumen Wärme zu erzeugen, um dort eine lokale Proteindenaturierung zu induzieren. Durch diese Koagulation werden Tumorzellen abgetötet und das Gewebe am weiteren Wachstum gehindert. Die Temperaturerhöhung erreicht man durch die Absorption von Laserlicht, welches über spezielle Lichtleiter in das Gewebe eingekoppelt wird.

Einsatzbereiche der LITT sind die Therapie von Tumoren in der Urologie, Chirurgie, Neurochirurgie und Gynäkologie. Die derzeit häufigste Indikation für die klinische

¹ In der Literatur werden auch zahlreiche andere Bezeichnungen für diese Therapie verwendet, wie z.B. „Interstitial Laser Photocoagulation“ (ILP). In dieser Arbeit soll aber ausschließlich der Begriff „LITT“ verwendet werden, da dieser den am häufigsten verwendeten darstellt.

Durchführung ist die benigne Prostatahyperplasie (BPH). Nachdem die prinzipielle Wirksamkeit der LITT in der Vergangenheit hinreichend gezeigt werden konnte, steht gegenwärtig die Entwicklung von Verfahren zur Therapiekontrolle (Online-Monitoring) und Therapieplanung (Rechnergestützte Simulation des Temperaturverlaufs) im Vordergrund. Die klinische Erprobung der LITT in verschiedenen Fachdisziplinen belegt ihre Wirksamkeit als effektives, patientenschonendes Verfahren zur Palliation großvolumiger Tumoren.

Ein wesentliches Problem stellt die Tatsache dar, daß es bisher nicht möglich ist, die durch die Koagulationsnekrose entstehende Schädigungszone der Tumorgeometrie anzugleichen. In der vorliegenden Dissertation wird aus diesem Grund die Möglichkeit der Anpassung der durch LITT induzierten Läsion an die Tumorgeometrie untersucht. Sie ist das Ergebnis einer Arbeit, die in enger Kooperation mit der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg und dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) erfolgte. Zielsetzung dieses Projektes war die Entwicklung einer Therapieeinheit zur Behandlung inoperabler maligner Tumoren in der Gynäkologie durch Laser-induzierte interstitielle Thermotherapie, sowie die Kontrolle dieser Behandlung mit Hilfe einer nicht-invasiven online Temperaturmessung durch Magnetresonanztomographie (MRT). Diese Therapieeinheit soll ein Maximum an Flexibilität hinsichtlich der Anpassung des behandelten Tumorumfanges an das klinische Zielvolumen erlauben.

Das gegenüber üblichen Therapieformen resistente Lokalrezidiv gynäkologischer Tumoren stellt in der Onkologie ein bisher ungelöstes Problem dar. Nach dem Versagen der Primärtherapie und dem Ausschöpfen multipler Chemo- und Strahlentherapieregime besteht das Hauptziel des Arztes in der Wahrung der Lebensqualität durch symptomatische Therapie von Rezidiven und Metastasen, um Beeinträchtigungen der verbleibenden Organfunktionen zu vermeiden. Erschwert wird dieser Ansatz durch den aufgrund der vorausgegangenen Therapien reduzierten Allgemeinzustand der Patientinnen. Hinzu kommen bei Patientinnen fortgeschrittenen Alters internistische Begleiterkrankungen. Vor diesem Hintergrund besteht ein intensives Bestreben, alternative Therapiekonzepte zu entwickeln und im Rahmen klinischer Studien auf ihre Praktikabilität und Effektivität zu untersuchen. Dies war die Motivation, die in der Vergangenheit bewiesene Funktionsfähigkeit der LITT im gynäkologischen Bereich unter neuen Aspekten wie Effektivitätssteigerung, Therapiekontrolle und individuelle Anpassung des Planungszielvolumens zu untersuchen.

Hierzu wurde am Institut für Angewandte Physik der Universität Heidelberg ein neuer Applikatortyp für die LITT entwickelt. Gegenüber kommerziellen LITT-Fasern zeichnet er sich dadurch aus, daß er eine besonders gute isotrope Lichtausbreitung im Gewebe ermöglicht. Dies wird durch eine Volumenstreuung an der Faserspitze erreicht. Konventionelle LITT-Fasern basieren auf dem Prinzip, die Oberfläche der Faserspitze anzurauhen. Lichtstreuung findet somit nur an der Oberfläche statt, wodurch immer noch eine gerichtete Lichtausbreitung vorliegt. Die Aufgabe des Applikators, das eingekoppelte Licht diffus in das Gewebe zu streuen, wurde durch die Verwendung von Quarzglas als Streumaterial gelöst.

Desweiteren wurde ein Multifasersystem konzipiert, das mit Hilfe von Strahlteilern die Einkoppelung von Laserlicht durch bis zu vier LITT-Fasern ermöglicht. Dies erlaubt die parallele Applikation der Laserenergie während einer Therapiesitzung. In Gewebestudien konnte gezeigt werden, daß die Generierung von komplex geformten Läsionen auch bei der LITT möglich ist. Die kontrollierte Induzierung einer asymmetrischen Koagulationszone wäre von großem Vorteil, da auf diese Weise an das behandelte Volumen angrenzendes Normalgewebe besser geschont wird und auch die Therapie von Tumoren mit anliegenden Risikostrukturen sicherer durchgeführt werden kann. Demgegenüber ist bei einer Einzelfaser-Applikation die Gestalt der Koagulationsnekrose fest vorgegeben und allein in ihrer Größe, nicht aber in der Form variierbar. Nur durch mehrfach hintereinander durchgeführte Einzelfaser-Anwendungen läßt sich die in der Realität häufig sehr komplexe Struktur des tumorösen Gewebes in ihrer Gesamtheit behandeln. Dies führt aber zu aufwendigen und zeitraubenden Bestrahlungsprozeduren.

Ein weiterer Vorteil des Multifasersystems gegenüber Einzelfaser-Applikationen besteht darin, daß die gleichzeitige Verwendung von mehreren Lichtfasern zu einem höheren Wirkungsgrad der Koagulation (d.h. koaguliertes Volumen pro applizierte Energiemenge) führt. Dies resultiert aus der Tatsache, daß die applizierte Energiemenge über mehrere Lichtfasern verteilt werden kann und somit eine homogenere Verteilung der Laserenergie ermöglicht wird. Da sich die induzierten Temperaturerhöhungen der einzelnen Lichtfasern konstruktiv überlagern, führt der Einsatz eines Multifasersystems zu einer verbesserten Effizienz bezüglich der Koagulationsvolumina.

Im Rahmen der klinischen Anwendung der LITT ist es notwendig, die lokalen Temperaturveränderungen bereits während der Operation zu kennen. Hieraus lassen sich wichtige Schlüsse ziehen in Hinblick auf das bereits erzielte Koagulationsvolumen und die noch erforderliche Bestrahlungsdauer. In diesem Projekt wurde die Temperaturmessung mit Hilfe der Magnetresonanztomographie durchgeführt, da hiermit eine optimale räumliche und zeitliche Auflösung bei sehr guter Temperaturgenauigkeit möglich ist. Die Kernspintemperaturmessung beruht auf der Abhängigkeit der sogenannten T_1 -Relaxationszeit und der Gleichgewichtsmagnetisierung von der Temperatur. Zur Bildgebung wurde die temperatursensitive „Saturation Recovery Turbo-FLASH“-Sequenz (SRTF) mit einer Akquisitionszeit von 3 sec pro Bild verwendet. Die Berechnung der absoluten Temperaturwerte beruht auf der Änderung der Signalamplitude relativ zu den Aufnahmen, die vor der Therapie aufgenommen wurden.

Mit einem konventionellen 1,5 Tesla Ganzkörper-Tomograph wurden zusammen mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg zahlreiche *in vitro*- Messungen an Muskel- und Lebergewebe des Schweins unter MR-Überwachung durchgeführt. Durch eine dort eigens entwickelte Software ist es möglich geworden, eine quantitative Temperaturmessung in Echtzeit durchzuführen. Mit dieser Methode lassen sich online 3D-Temperaturprofile erzeugen, so daß nicht nur punktuell Temperaturen gemessen werden, sondern eine Temperaturquantifizierung im gesamten Operationsgebiet möglich ist. Insbesondere wurde die MR-Methode auf ihre Eignung für die Überwachung der Multifaser-Applikation untersucht.

EINLEITUNG

Da eine tumorkonforme Laserbestrahlung durch LITT in Zukunft nicht ohne eine Therapieplanung auskommen wird, wurde die Möglichkeit untersucht, die Temperaturverteilung bei Multifaser-Applikationen zu simulieren. Der entwickelte Algorithmus basiert auf der numerischen Lösung der inhomogenen Wärmeleitungsgleichung (Finite-Differenzen-Methode). Als Quellterm dient die analytische Lösung der Diffusionsapproximation der *Boltzmann'schen Transportgleichung* für den Leistungstransport in trüben Medien. Dazu wurde vereinfachend eine Punktquelle als Laserlichtquelle angenommen.



2 Grundlagen der Laser-Gewebe-Wechselwirkungen

Bei der therapeutischen Anwendung der Laser in der Medizin ist das Verständnis der Wechselwirkung des Laserlichts mit dem bestrahlten Gewebe von besonderem Interesse [Nie96]. Die Effekte, die vor allem durch die Laserparameter Leistung, Pulsdauer und Wellenlänge bestimmt werden, sind so unterschiedlich, daß die jeweiligen Geräte auch nur für spezielle Indikationen geeignet sind. Nahezu jedes Lasersystem wurde auch klinisch erprobt, wenn auch nur ganz bestimmte Geräte sich für den klinischen Alltag etablieren konnten. Fortschritte in Medizin und Laserphysik erschließen den Lasersystemen auch gegenwärtig immer neue interessante Anwendungsgebiete. Während sich in den letzten Jahren die thermisch wirkenden Laser fest etablieren konnten, sind die auf photochemischen Effekten basierenden Laser in der klinischen Routine weiter auf dem Vormarsch. In Zukunft werden gepulste Systeme in der Lasermedizin ihren Durchbruch erzielen, da deren Wechselwirkungseffekte schon jetzt zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten erlauben.

2.1 Überblick und Klassifizierung

Die Laser-Gewebe-Wechselwirkungen lassen sich in Abhängigkeit von der Leistungsflußdichte und der Pulsdauer in verschiedene Gruppen einteilen: photochemische, thermische, photoablative und photodisruptive/plasma-induzierte Wechselwirkung. In Abb. 1 wird ein Überblick der verschiedenen Wechselwirkungsarten von Laserlicht mit Gewebe gegeben.

Die Wirkung von kontinuierlichen (continuous wave, „cw“) Lasern ist sehr verschieden von denen der gepulsten Lasersysteme, weil bei kontinuierlicher Bestrahlung durch die Wärmediffusion dauerhafte Schädigungen sowohl thermischer als auch chemischer Art auftreten. Wird die Dauer der Bestrahlung hingegen sehr kurz gehalten, spielen diese Effekte keine Rolle mehr [Nie91]. Der Großteil der therapeutischen Laseranwendungen in der Medizin ist thermischer Natur, infolgedessen handelt es sich bei dem thermisch wirkenden CO₂-Laser um den am weitesten verbreiteten Laser in der Medizin.

Neben der Charakterisierung der Wechselwirkung durch Leistungsflußdichte und Einwirkdauer der Laserstrahlung ist als dritter wichtiger Parameter die Wellenlänge des Lichts zu nennen. Laser im nahen Infrarot zeichnen sich dadurch aus, daß sich ihre Wellenlängen

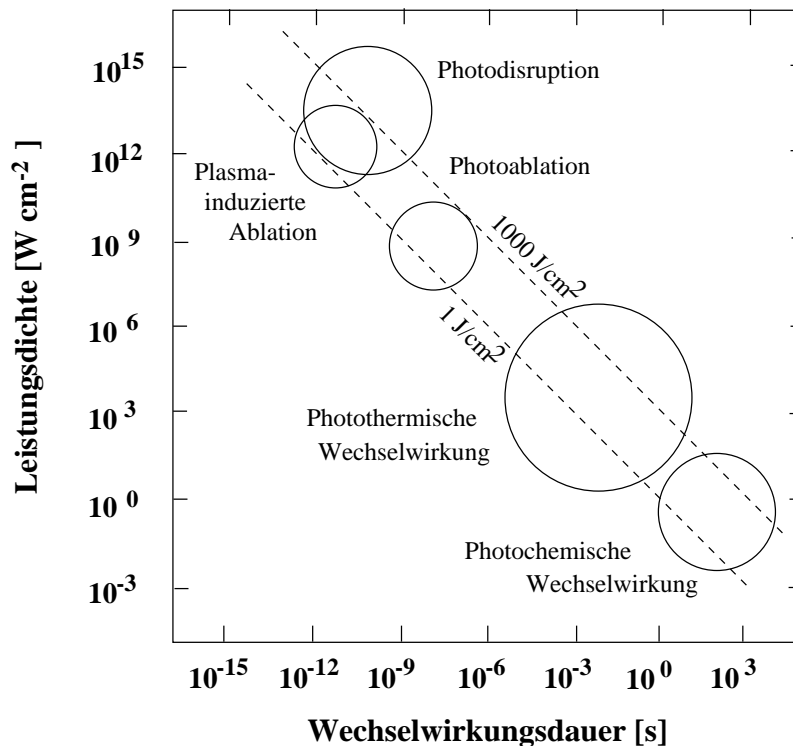


Abb. 1. Klassifizierung der Laser-Gewebe-Wechselwirkungen nach Pulsdauer und Intensität (nach [Nie96])

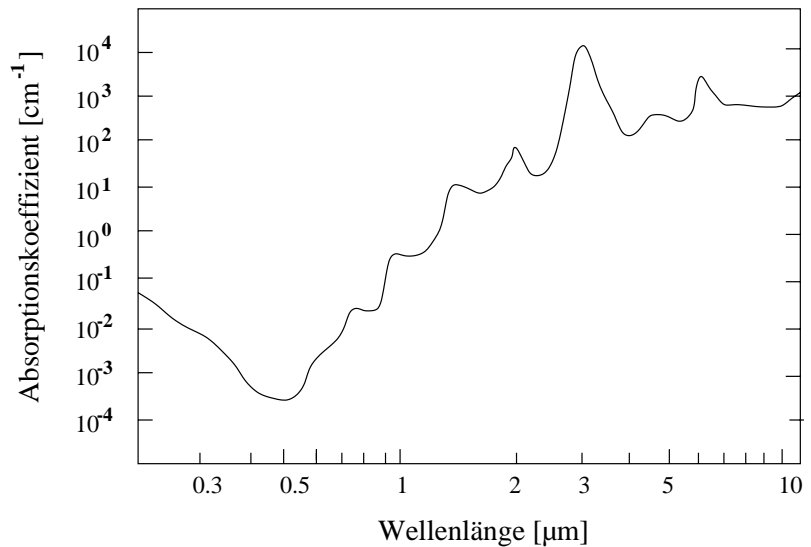
im sogenannten therapeutischen Fenster befinden. Dabei handelt es sich um den Spektralbereich von $700 - 1100 \text{ nm}$, bei dem die meisten Gewebearten eine sehr hohe Transmission besitzen und somit auch tiefer liegende Gewebeschichten von den Laserphotonen erreicht werden können. Maßgeblich für diese niedrige Absorption ist das im Weichteilgewebe enthaltene Wasser, welches in diesem Spektralbereich einen sehr niedrigen Absorptionskoeffizienten besitzt (Abb. 2). Weiterhin wird die Absorption im Gewebe durch Pigment- (z.B. Melanin) und Proteinmoleküle (insbesondere im Blut) bestimmt. Durch den hohen Wassergehalt von Gewebe eignet sich der CO_2 -Laser hervorragend zum Schneiden, während der Nd:YAG-Laser ($\lambda = 1064 \text{ nm}$) vorwiegend zur Koagulation² desselben dient.

Wichtig für die Abschätzung der Schädigung des umgebenden Gewebes außerhalb des Laserfokus ist die thermische Relaxationszeit $\tau = d^2/(4\kappa)$. Sie gibt die Zeit an, in der sich der durch den Laserpuls entstandene Temperaturgradient wieder abbaut. Dabei ist d die für den Wärmediffusionsprozeß charakteristische thermische Eindringtiefe; sie liegt in der Größenordnung der Eindringtiefe der Laserstrahlung $d \approx \mu^{-1}$ (siehe Kap. 2.3, S. 11 und Kap. 2.4, S. 16). κ bezeichnet den Temperatur-Leitwert (Temperaturleitfähigkeit) und hat für Wasser den Wert $\kappa = 1.2 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$.

Die thermische Relaxationszeit muß mit der Pulsdauer t_0 des Lasers verglichen werden. Für eine cw-Bestrahlung oder große Pulsdauern ($t_0 \gg d^2/4\kappa$) ist die zeitliche Änderung der Temperatur relativ gering, das thermische Gleichgewicht wird durch Wärmediffusion

² Ausfällung von kolloid verteilten Stoffen unter dem Einfluß von Enzymen (Blutgerinnung \rightarrow Hämostase), Elektrolyten oder Wärme

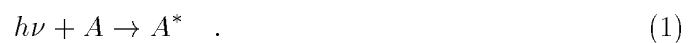
Abb. 2. Absorptionskoeffizient (Reziproke Größe zur Eindringtiefe d) von Strahlung in Wasser (nach [Nie96]). Für die Gesamtabsorption von Laserstrahlung muß insbesondere der Blutanteil mitberücksichtigt werden.



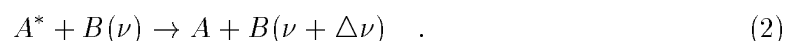
und deponierte Laserleistung bestimmt. Es kann daher zur thermischen Schädigung von angrenzenden, nicht unmittelbar bestrahlten Gewebearealen kommen. Bei sehr kurzen Laserpulsen ($t_0 \ll d^2/4\kappa$) ist die Diffusion dagegen vernachlässigbar, da durch die explosive Vaporisation des direkt bestrahlten Gewebes die deponierte Energie sehr rasch in mechanische Energie konvertiert wird.

2.2 Die photothermische Wechselwirkung

Der photothermische Effekt beruht auf der Umwandlung von elektromagnetischer in thermische Energie innerhalb des Gewebes. Durch die Absorption von Photonen der Laserstrahlung werden höherliegende Vibrations- und Rotationsniveaux der bestrahlten Moleküle A angeregt:



Das führt zu einer raschen Erwärmung, weil es durch inelastische Stöße mit einem anderen Molekül B zu strahlungslosen Zerfällen dieser Zustände kommt, bei dem die Anregungsenergie von A^* in kinetische Energie des Moleküls B überführt wird:



Bei Kenntnis der ortsabhängigen Photonenflußdichte läßt sich also prinzipiell die Erwärmung des Gewebes bestimmen.

Im Bereich der thermischen Wechselwirkung entscheidet die in das umliegende Gewebe übertretende Wärmemenge sowie die maximale Temperaturerhöhung über die Art der

GRUNDLAGEN DER LASER-GEWEBE-WECHSELWIRKUNGEN

Gewebeveränderung. In der nachstehenden Tabelle sind die wichtigsten laser-induzierten thermischen Effekte als Funktion der erzielten Gewebetemperatur zusammengefaßt. Die angegebenen Temperaturen sind allerdings nur als Richtwerte zu verstehen.

Temperatur [°C]	Biologischer Effekt
42	Hyperthermie, strukturelle Gewebeveränderungen
50	Reduktion der Enzymaktivität
60	Denaturierung von Proteinen, Koagulation
100	Verdampfung
> 100	Karbonisation

Tabelle 1. Thermische Effekte in Gewebe

Im Bereich der Hyperthermie von 42–50°C kommt es zu ersten morphologischen Veränderungen der Molekularstruktur der Zellanteile. Dauert eine Hyperthermie eine längere Zeit an, führt dies bei einem gewissen Teil des Gewebes zur Zellnekrose³. Ab einer Temperatur von 50°C sinkt die Enzymaktivität rasch ab, was einen verringerten Stoffwechsel zur Folge hat. Gleichzeitig werden Reparationsmechanismen der Zelle erschwert, weitere Zellen sterben ab. Die hier schon einsetzende Denaturierung von Proteinen führt ab 60°C zu einer vollständigen, makroskopisch sichtbaren Koagulation des Gewebes (Ausbleichen). Bei weiterer Erhitzung wird die Zellmembranpermeabilität stark erhöht, so daß das chemische Gleichgewicht der verschiedenen Zellanteile nicht mehr aufrecht erhalten werden kann. Bei 100°C wird das im Gewebe befindliche Wasser verdampft, zur thermischen Schädigung tritt nun auch eine mechanische Zerstörung des Gewebes durch die auftretenden Gasblasen hinzu. Über 100°C setzt schließlich die Karbonisation des Gewebes ein.

Die Thermoerapie nutzt die 60°C-Isotherme zur irreversiblen Gewebeschädigung, während Hyperthermiebehandlungen im Bereich geringer Temperaturen angesiedelt sind. Bei der chirurgischen Resektion von Gewebe durch den CO₂-Laser hingegen sind höhere Temperaturen nötig. Die blutstillende Wirkung am Schnitttrand durch Koagulation ist zwar erwünscht, die thermische Schädigung des Nachbargewebes sollte aber nicht zu groß sein.

Aufgrund von Wärmediffusion und Oberflächeneffekten kann bei einer Laserbestrahlung kein konstantes Temperaturprofil im Gewebe erzielt werden. Aus diesem Grund findet man nach einer Laserbestrahlung eine Kombination der oben genannten Effekte in unterschiedlichen Gewebetiefen vor. Die höchsten Temperaturen werden in unmittelbarer Umgebung der bestrahlten Region erzielt. Abbildung 3 verdeutlicht diesen Zusammenhang schematisch für einen auf biologisches Gewebe auftreffenden kollimierten Laserstrahl.

³ Morphologische Veränderungen, die nach irreversiblen Ausfall der Zellfunktionen auftreten (Zelltod). Je nach Lokalisation und Ausmaß der Nekrose kann es zur Heilung (*restitutio ad integrum*), Ausbildung einer Narbe oder einer Pseudozyste kommen.

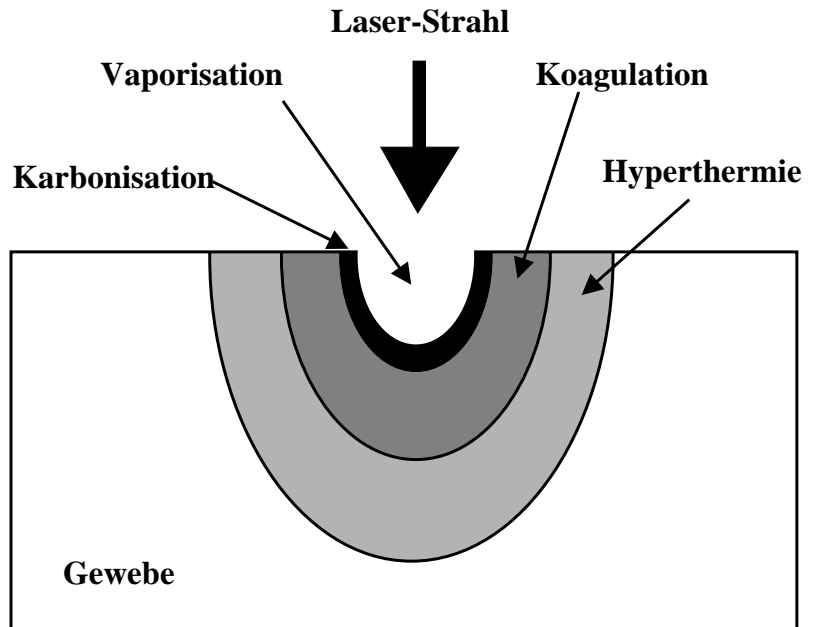


Abb. 3. Lokalisation von thermischen Effekten bei einer Laserbestrahlung (nach [Nie96])

Die exakte Gewebetemperatur für eine Zellnekrose ist im allgemeinen sehr schwer zu bestimmen. Neben dem Absolutwert der Temperatur spielt nämlich auch die Einwirkzeit der Temperatur eine entscheidende Rolle. Nach [Nie96] muß biologisches Gewebe etwa 6 Sekunden auf einer Temperatur von 60°C gehalten werden, damit es zu einer irreversiblen Schädigung kommt. Histologische Untersuchungen gekoppelt mit Temperaturmessungen haben gezeigt, daß koagulierte Gewebезonen auf mindestens 60°C erwärmt worden sind. In Gewebезonen, bei denen die maximal erreichte Temperatur unterhalb von 60°C bleibt, können ebenfalls Zellschädigungen induziert werden. Das Ausmaß dieser Schädigungen wird durch den **Arrhenius-Formalismus** beschrieben.

Die metastabile Struktur der Zellenzyme (spezielle Proteine, die eine Reihe von biochemischen Reaktionen katalysieren) wird bei höheren Temperaturen destabilisiert und schließlich irreversibel denaturiert [Bis]. Die Geschwindigkeit enzymkatalysierter Reaktionen steigt mit der Temperatur an, verzögert sich aber bei höheren Temperaturen und fällt nach Durchlaufen eines Maximums wieder ab. Bei den meisten Enzymen liegt das Maximum zwischen 40°C und 50°C, darüber werden die bereits oben erwähnten Denaturierungsprozesse wirksam. Die Lage des Maximums ist auch nicht absolut, denn sie wird bestimmt durch einen zeitabhängigen, irreversiblen Inaktivierungsprozeß und hängt damit von der Zeitdauer ab, während der das Enzym der entsprechenden Temperatur ausgesetzt ist. Unterhalb des Maximums besteht für die meisten Enzymreaktionen eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der katalytischen Konstanten (die die Reaktionsgeschwindigkeit widerspiegelt) und der reziproken Temperatur. Diese Auftragung gibt die von *S. Arrhenius* 1889 entwickelte Gleichung wieder:

$$K = A \exp \left\{ -\frac{E_a}{RT} \right\} . \quad (3)$$

Dabei ist K die katalytische Konstante, E_a [J mol⁻¹] die Aktivierungsenergie des Übergangszustandes der Enzymkatalyse, R die Gaskonstante und T die Temperatur [°K]. Die Konstante A [s⁻¹] repräsentiert die Wahrscheinlichkeit des Zustandekommens der Reaktion.

Die Arrheniusgleichung steht in engem Zusammenhang mit den thermodynamischen Größen der enzymkatalysierten Reaktion. Die Enzymaktivität (EA) fällt in der Denaturierungsphase meist exponentiell mit der Zeit ab. Bei einer halblogarithmischen Auftragung von EA über der Zeit ergibt sich eine Gerade, deren Steigung die katalytische Geschwindigkeitskonstante wiedergibt. Die Enzymaktivität ihrerseits kann ausgedrückt werden durch das Verhältnis der Anzahl der noch aktiven Proteine zur Zeit t zu deren ursprünglichen Anzahl $c(0)$. Damit ergibt sich:

$$K = -\frac{d(\ln(EA))}{dt} = -\frac{d}{dt} \ln \left(\frac{c(t)}{c(0)} \right) . \quad (4)$$

Unter Zuhilfenahme der Arrheniusgleichung postulierte *Henriques* 1947 für die thermische Schädigung von Gewebe, das für die Zeitdauer t einer Temperatur $> 42^\circ\text{C}$ ausgesetzt wird, folgende Gleichung⁴:

$$\Omega(t) = -\ln \left(\frac{c(t)}{c(0)} \right) = A \int_0^t \exp \left(-\frac{E_a}{RT} \right) dt . \quad (5)$$

Der Schädigungsgrad ist definiert als der Bruchteil der denaturierten Moleküle:

$$c_d = \frac{c(0) - c(t)}{c(0)} = 1 - \exp(-\Omega) . \quad (6)$$

Die Schwelle für thermische Schädigung wird durch $\Omega = 1$ definiert, was einer Proteindenaturierung von 63 % entspricht und in Bezug auf experimentelle Werte eine vollständige Zellnekrose bedeutet. E_a muß als mittlere Aktivierungsenergie der am Denaturierungsprozeß beteiligten Proteine angesehen werden. Diese Gleichung wurde seither an den verschiedensten Gewebearten geprüft und dient auch als Grundlage für die meisten Simulationen der thermischen Schädigung [Wel85, Wei].

⁴ Diese Gleichung wird in der einschlägigen Literatur oft auch als „**damage-integral**“ bezeichnet [Wel84].

2.3 Wechselwirkung von Licht mit Gewebe

Zur vollständigen Beschreibung der Intensitätsverteilung im Gewebe müssen Absorption, Streuung, Reflexion und Refraktion berücksichtigt werden, letztere an Grenzschichten wie z. B. Applikator – Gewebe. Wie bereits im vorigen Abschnitt erwähnt beruht die Erwärmung von Gewebe durch Lichteinstrahlung auf der Übertragung von Photonenenergie auf die Moleküle des Mediums und der daraus resultierenden Wärmebewegung der Teilchen. Die **Absorption** wird durch das Gesetz von *Lambert-Beer* beschrieben

$$I = I_0 \exp\{-\mu_a z\} \quad , \quad (7)$$

wobei $d_\alpha = (\mu_\alpha)^{-1}$ die Absorptionslänge ist.

Bei Lichtfluß in z -Richtung und fehlender Streuung ergibt sich dann für die auf der Strecke Δz absorbierte Intensität

$$\Delta I = I(r, z) - I(r, z + \Delta z) \quad , \quad (8)$$

und die umgesetzte Leistungsdichte berechnet sich für $\Delta z \rightarrow 0$ zu

$$S(r, z) = - \frac{\partial I(r, z)}{\partial z} = \mu_a I(r, z) \quad [\text{W m}^{-3}] \quad . \quad (9)$$

Soll in der Intensitätsverteilung die Streuung mitberücksichtigt werden, so muß ein modifiziertes *Beer*-Gesetz in der Form

$$I = I_0 \exp\{-\mu_t z\} \quad (10)$$

benutzt werden. μ_s ist der Streukoeffizient und $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ der Gesamtschwächungskoeffizient, die Eindringtiefe ist durch $d = (\mu_t)^{-1}$ gegeben.

Zwar werden mit dieser einfachen Theorie die Verhältnisse beim Auftreffen eines kollimierten Laserstrahls recht gut wiedergegeben [Wel84]. Spätestens bei der Beschreibung der physikalischen Vorgänge bei der Behandlung von Gewebe mit einem speziellen Laserapplikator – wie er in der LITT benutzt wird – kann dieses Modell nicht mehr angewendet werden.

Schon früh wurde erkannt, daß zur korrekten Beschreibung der Strahlungsintensität an einem bestimmten Punkt im Gewebe zwei Beiträge berücksichtigt werden müssen: Der direkte Anteil, der nach *Lambert-Beer* exponentiell abgeschwächt wird (s.o.) und der indirekte Anteil, der durch Mehrfachstreuung im Gewebe an diesen Ort wieder „hineingestreut“ wird. Dies soll anhand der Abb. 4 verdeutlicht werden.

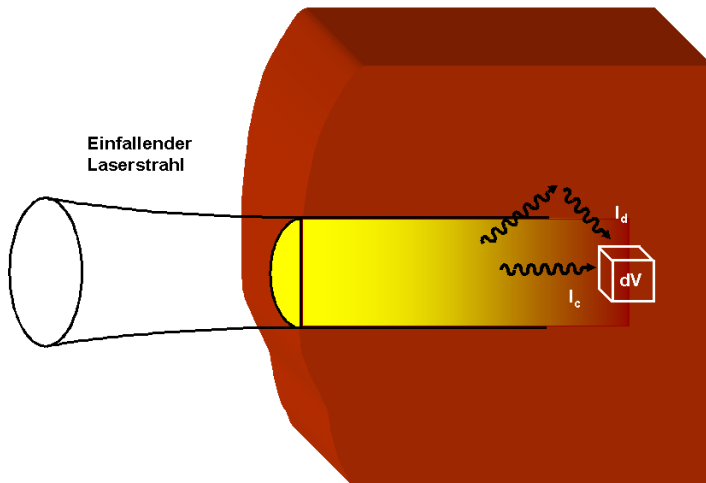


Abb. 4. Zur Lichtstreuung in biologischem Gewebe. Die Lichtintensität im Volumenelement dV setzt sich zusammen aus der direkten, kollimierten Strahlung I_c und der diffusen Streustrahlung I_d .

Um die **Streuung** von Licht in Gewebe beschreiben zu können, muß man auf die Phasenfunktion $p(\mathbf{s}, \mathbf{s}')$, eine fundamentale Größe der Streutheorie, zurückgreifen. Sie beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines Photons, aus der Richtung \mathbf{s} in die Richtung \mathbf{s}' gestreut zu werden. Für die Streuung von Licht in Gewebe gibt es verschiedene theoretische Ansätze für die Phasenfunktion, von denen der von *Henry-Greenstein* (1941) am häufigsten zitiert wird. Die zugehörige Phasenfunktion (bei symmetrischer Streuung um die optische Achse) lautet

$$p(\theta) = a \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}} \quad (11)$$

und ist normiert durch

$$\frac{1}{4\pi} \int_{4\pi} p(\theta) d\omega = a \quad , \quad (12)$$

wobei g der Anisotropiefaktor und a die Albedo ist:

$$a = \frac{\mu_s}{\mu_t} \quad . \quad (13)$$

Diese Funktion stimmt nicht nur mit den experimentell ermittelten Werten gut überein, sondern stellt eine besonders geschlossene, einfache mathematische Beschreibung dar, da sie sich auch nach Legendre-Polynomen entwickeln läßt:

$$p(\theta) = \sum_{i=0}^{\infty} (2i+1) g^i P_i(\cos\theta) \quad . \quad (14)$$

Im g -Faktor ist die Art der Isotropie vollständig enthalten. $g = 0$ bedeutet isotrope Streuung, während $g = 1$ bzw. $g = -1$ vollständige Vorwärtsstreuung bzw. Rückwärtsstreuung beschreiben.

Die theoretische Behandlung der Intensitätsverteilung von Licht in biologischem Gewebe kann prinzipiell analytisch durch die Maxwellgleichungen unter Berücksichtigung der statistischen Natur des Mediums erfolgen. Allerdings wird die genaue Beschreibung dieses komplexen Problems mathematisch sehr schwierig. Bei Kenntnis von Absorption und Streuung läßt sich aber der Leistungstransport durch trübe Medien – also auch durch biologisches Gewebe – durch Anwendung der **Transporttheorie** bestimmen [Ish78]. Die Entwicklung dieser Theorie weist viele heuristische Züge auf, gibt aber viele experimentelle Probleme sehr gut wieder und ist auch auf die Wechselwirkung von Licht mit Gewebe anwendbar. Ausgangspunkt ist die *Boltzmann-Gleichung der Transporttheorie* :

$$\frac{dJ(\mathbf{r}, \mathbf{s})}{ds} = -\mu_t J(\mathbf{r}, \mathbf{s}) + \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} p(\mathbf{s}, \mathbf{s}') J(\mathbf{r}, \mathbf{s}') d\omega' \quad . \quad (15)$$

Die Strahlung J gibt die Leistungsflußdichte in Richtung \mathbf{s}' an und wird in $[\text{W m}^{-2} \text{sr}^{-1}]$ gemessen. $p(\mathbf{s}, \mathbf{s}')$ ist wiederum die Phasenfunktion, $d\omega'$ der Einheitswinkel um die Richtung \mathbf{s}' . Die Intensität am Punkt \mathbf{r} ergibt sich dann durch Integration der Strahlung über den gesamten Raumwinkel:

$$I(\mathbf{r}) = \int_{4\pi} J(\mathbf{r}, \mathbf{s}) d\omega \quad [\text{W m}^{-2}] \quad . \quad (16)$$

Die kollimierte Strahlung J_c wird wie oben gezeigt exponentiell geschwächt, für die diffuse Strahlung J_d gibt es verschiedene Approximationen: An dieser Stelle nicht weiter besprochen werden sollen *Streuung in erster Ordnung*, *Vielfluß-Approximation* und die *Zweifluß-Theorie* von *Kubelka* und *Munk* (siehe dazu auch [Gem,Cum,Nie96]).

Die **Diffusionsapproximation** kann für stark streuende Medien ($a \gg 0.5$), also auch für biologisches Gewebe angewandt werden. Da dann die diffuse Strahlung nahezu isotrop wird, kann sie in einer Reihe von Kugelfunktionen entwickelt werden. Die beiden ersten Terme dieser Reihe bilden die Grundlage der Diffusionstheorie [Ish89]:

$$J_d = \frac{1}{4\pi} (I_d + 3\mathbf{F}_d \mathbf{s} + \dots) \quad . \quad (17)$$

Die Strahlungsflußdichte \mathbf{F}_d ist gegeben durch:

$$\mathbf{F}_d(\mathbf{r}) = \int_{4\pi} J_d(\mathbf{r}, \mathbf{s}) \mathbf{s} d\omega \quad . \quad (18)$$

Die diffuse Intensität erfüllt die Diffusionsgleichung

$$(\Delta - \mu_{eff}^2) I_d = \text{weitere Terme} \quad , \quad (19)$$

mit

$$\begin{aligned} \mu_{eff}^2 &= 3\mu_a \mu_{tr} \quad , \\ \mu_{tr} &= \mu_s(1 - g) + \mu_a \quad . \end{aligned} \quad (20)$$

Für den Spezialfall einer Punktquelle der Form $P = \frac{S_0}{4\pi} \cdot \delta(\mathbf{r})$ lautet die Gleichung:

$$(\Delta - \mu_{eff}^2) I_d = -\frac{3}{4\pi} \mu_{tr} S_0 \cdot \delta(\mathbf{r}) \quad . \quad (21)$$

Drückt man den Laplace-Operator in Kugelkoordinaten aus (I_d ist nicht von ϕ und θ abhängig)

$$\Delta = \frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial}{\partial r} \quad , \quad (22)$$

ist die exakte Lösung unter Beachtung von $\Delta \frac{1}{r} = -4\pi \delta(\mathbf{r})$:

$$\begin{aligned} I_d &= \frac{B}{r} \exp\{-\mu_{eff} r\} \quad , \\ B &= \frac{3}{(4\pi)^2} \mu_{tr} S_0 \quad . \end{aligned} \quad (23)$$

Es sei angemerkt, daß der Transportkoeffizient μ_{tr} deutlich kleiner ist als der Gesamtschwächungskoeffizient μ_t , so daß die effektive Eindringtiefe der diffusen Strahlung

$$\delta = (\mu_{eff})^{-1} = \frac{1}{\sqrt{3\mu_a(\mu_s(1 - g) + \mu_a)}} \quad (24)$$

viel größer ist als die in Gleichung (10) definierte Eindringtiefe der kollimierten Strahlintensität.

Die Gesamtintensität ist dann gegeben durch:

$$I = I_c + I_d \quad . \quad (25)$$

Die Diffusionsapproximation der Transporttheorie wird sehr häufig für die Berechnung der Intensitätsverteilung von Licht in Gewebe verwendet. Da es sich bei der Bewegung von Photonen durch das Medium letztlich um einen statistischen Prozeß handelt, liegt es nahe, das Problem alternativ mit **Monte-Carlo-Simulationen** zu lösen [Rog94c]. Die individuellen Photonenpfade werden hierbei durch einen Satz von vier Zufallszahlen ($\xi_1, \xi_2, \xi_3, \xi_4$) beschrieben ($0 \leq \xi_i \leq 1$). Der Abstand zwischen zwei Wechselwirkungen ist bestimmt durch:

$$\Delta s = \frac{\ln(\xi_1)}{\mu_{tr}} \quad . \quad (26)$$

Über Absorption und Streuung wird durch die zweite Zahl entschieden:

$$\text{Absorption:} \quad \xi_2 \geq \frac{\mu_s(1-g)}{\mu_{tr}} \quad , \quad (27)$$

$$\text{Streuung:} \quad \xi_2 < \frac{\mu_s(1-g)}{\mu_{tr}} \quad . \quad (28)$$

Im Fall der Streuung wird die neue Richtung festgelegt durch:

$$\phi = 2\pi\xi_3 \quad , \quad \cos(\theta) = 2\xi_4 - 1 \quad . \quad (29)$$

Der wesentliche Vorteil der Monte-Carlo-Verfahren bei der Berechnung der Photonenverteilung ist, daß jegliche Strahlprofile leicht simuliert werden können. Dies ist insbesondere bei der LITT wichtig, da hier durch die Verwendung der Applikatoren eine mathematische Formulierung des Photonenflusses mit den Approximationen der Transporttheorie sehr schwierig wird. Statistische Verfahren für die Berechnung der Photonenwege sind jedoch trotz der Verwendung von Workstations mit großer Rechenleistung sehr zeitaufwendig. Durch Reduzierung der Photonenanzahl leidet aber die Genauigkeit dieser Verfahren erheblich. Dennoch werden heutzutage bei der theoretischen Beschreibung der Laser-Gewebe-Wechselwirkung meist Monte-Carlo-Methoden verwendet.

2.4 Wärmetransport

Bei den thermischen Therapieverfahren wird die resultierende Gewebeschädigung maßgeblich durch den Wärmetransport bestimmt. Die Ausbreitung von Wärmeenergie im Gewebe geschieht auf dreierlei Weise: Konduktion, Konvektion und Wärmestrahlung [Ada].

Die **Konduktion** wird beschrieben durch die Wärmeleitungsgleichung:

$$\dot{T} = \kappa \Delta T + \frac{1}{\rho c} S \quad . \quad (30)$$

Die Temperaturleitfähigkeit (siehe S. 6) ist gegeben durch $\kappa = \lambda/\rho c$ [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$]. Dabei ist ρ die Dichte, c die spezifische Wärmekapazität des Mediums und λ die Wärmeleitfähigkeit mit der Einheit [$\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$]. Die Inhomogenität S [W m^{-3}] beschreibt den Einfluß von Wärmequellen. Dieser Quellterm setzt sich zusammen aus der von außen zugeführten Wärmedichte und der vom Stoffwechsel des Körpers selbst erzeugten Energiedichte (metabolische Wärme). Letztere kann im Falle der Thermotherapie gegenüber der von außen zugeführten Wärme meist vernachlässigt werden (bei *in vitro*-Untersuchungen fällt dieser Term ganz weg). Der bei der Anwendung von Laserlicht sich ergebende Quellterm wurde bereits in Gleichung (9) angegeben.

Für eine Punktquelle der Form $S = S_0 \delta(t - t') \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}')$ ist die inhomogene Differentialgleichung mit Hilfe der Theorie der *Green'schen Funktionen* [Hon] zu lösen. Das Ergebnis lautet:

$$T(t, \mathbf{x}) = \frac{S_0}{\rho c} \frac{1}{(4\pi\kappa t)^{3/2}} \exp\left\{-\frac{\mathbf{x}^2}{4\kappa t}\right\} \quad . \quad (31)$$

Daraus kann man die zeitabhängige thermische Eindringtiefe ableiten:

$$z_{therm} = \sqrt{4\kappa t} \quad . \quad (32)$$

Diese beträgt für Wasser etwa 0.7 mm bei $t = 1$ s.

Durch Gleichsetzen der thermischen Eindringtiefe mit der optischen Eindringtiefe d von Laserlicht in Gewebe (S. 11) erhält man die thermische Relaxationszeit, die eine Schwelle für thermische Effekte darstellt (siehe dazu auch Kap. 2.1, S. 6).

In der realen *in vivo*-Situation ist der Einfluß der durch Blutzirkulation bedingten **Konvektion** von entscheidender Bedeutung. Die Konvektion besteht aus mehreren Einzelprozessen und ist daher recht komplex. Durch den Materietransport müssen gleichzeitig Elemente der Strömungstheorie miteinbezogen werden. Nur für den Bluttransport durch Kapillaren kann die Konvektion als zusätzlicher Verlustterm, der sich aus dem *Newton'schen*

Abkühlungsgesetz [Shi85a] ableitet, in die Wärmeleitungsgleichung mitaufgenommen werden. Dies führt zur sogenannten „**bioheat-transfer-equation**“ (**BHTE**):

$$\frac{\partial T}{\partial t} - \kappa \Delta T = \frac{\nu_b \rho_b c_b}{\rho c} (T_b - T) + \frac{S}{\rho c} . \quad (33)$$

Dabei bezieht sich der Index b auf das arterielle Blut, ν_b ist die Flußrate [s^{-1}]. Dieser Näherung liegt die Annahme zugrunde, daß die Kapillaren etwa dieselben Parameter aufweisen, bzw. über deren Werte gemittelt werden darf. Liegen hingegen größere Gefäße im betrachteten Volumen, so muß die Wärmeleitungsgleichung in den verschiedenen Gebieten (Gewebe, Gefäß) getrennt gelöst werden, mit entsprechenden Randbedingungen an der Grenzschicht [Wym95].

Schließlich sei noch die **Wärmestrahlung** als dritter Wärmeleitungsprozeß erwähnt. Die Übertragung der thermischen Energie durch elektromagnetische Wellen spielt nur beim Auftreten von Grenzschichten eine Rolle. Bei den bei der Thermotherapie erreichten Temperaturen kann dieser Wärmetransport gegenüber den wesentlich höheren Wärmeflußraten durch Konvektion und Konduktion vernachlässigt werden. Allerdings wurde die Wärmestrahlung auch schon in Simulationen zur LITT miteinbezogen [Stu95].

2.5 Experimentelle Bestimmung der Gewebeparameter

Um eine Simulation der endgültigen Temperaturverteilung bei der Koagulation von Gewebe durch Laserlicht zu ermöglichen, müssen die optischen Parameter μ_a , μ_s , g und die thermischen Parameter ρ , c , λ , sowie die Blutflußrate ν_b bestimmt werden. Für die Berechnung der Gewebeschädigung sind zusätzlich die Parameter der Arrhenius-Gleichung (E_a , A) erforderlich.

Eine sehr oft angewandte Methode zur gleichzeitigen Bestimmung der **optischen Parameter** ist das in Abb. 5 dargestellte sphärisch-integrierende Verfahren [Nau, Ger98]. Zwei hochreflektierende Ulbricht-Kugeln ermöglichen die Detektion der Streustrahlung der zwischen diesen Sphären positionierten Gewebeprobe. Gemessen wird die kollimierte Transmission T_k , die diffuse Transmission T_d und die diffuse Reflexion R_d der Probe. Aus diesen Meßdaten können mit Gradientenverfahren oder statistischen Methoden die optischen Parameter bestimmt werden [Rog94d].

Tabelle 2 faßt einige Ergebnisse dieses Meßverfahrens für verschiedene Gewebetypen zusammen. Die effektive Eindringtiefe nimmt mit zunehmender Wellenlänge zu und mit dem Übergang vom natürlichen zum koagulierten Gewebeszustand ab. Die Fehler der so bestimmten Parameter sind dennoch recht groß (für μ_a beträgt der relative Fehler beispielsweise mindestens 20% [Rog93]).

Die **thermischen Parameter** sind alle von dem prozentualen Wassergehalt des Gewebes abhängig. Die empirisch gefundenen Zusammenhänge sind in [Rog94b] angegeben mit

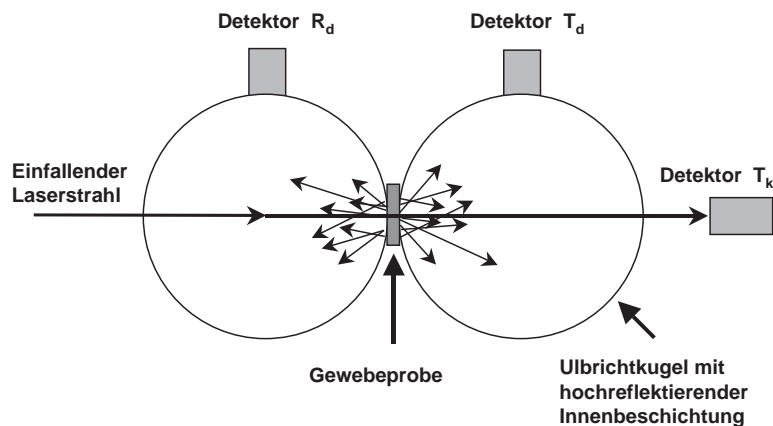


Abb. 5. Zur Messung der optischen Gewebeparameter mit Hilfe der „double-integrating-sphere“-Methode

Gewebe	Wellenlänge [nm]	Gewebezustand	μ_a [mm ⁻¹]	μ_s [mm ⁻¹]	g	δ [mm]
Leber	850	nat	0.03	20	0.95	3.3
		koag	0.03	53	0.94	1.9
	1064	nat	0.03	15	0.93	3.2
		koag	0.03	43	0.95	2.3
Leber (Schwein)	850	nat	0.14	10	0.96	2.1
		koag	0.15	45	0.94	0.9
	1064	nat	0.05	8	0.97	4.8
		koag	0.06	30	0.95	1.9
Hirn (weiß)	850	nat	0.08	14	0.95	2.3
		koag	0.09	17	0.94	1.8
	1064	nat	0.04	11	0.95	3.8
		koag	0.05	13	0.93	2.6
Muskel	1064	nat	0.20	21.5	0.96	0.6

Tabelle 2. Optische Parameter von menschlichem Gewebe (nach [Rog95a])

$$\begin{aligned}
 \rho &= 1.3 - 0.3 W && [\text{g cm}^{-3}] \quad , \\
 c &= 4.19 \cdot (0.37 + 0.63 W) && [\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}] \quad , \\
 \lambda &= 4.19 \cdot (0.133 + 1.36 W) \cdot 10^{-3} && [\text{W K}^{-1} \text{cm}^{-1}] \quad ,
 \end{aligned}
 \tag{34}$$

wobei W der prozentuale Wassergehalt des Gewebes ist.

Die direkte *in vivo* - Bestimmung der Wärmeleitfähigkeit kann mit Hilfe der inhomogenen Wärmeleitungsgleichung erfolgen, wobei die Quelle experimentell durch einen kurzen Wärmepuls realisiert wird. Der durch das Gewebe laufende Puls wird an einer anderen

Stelle mit einem Thermistor gemessen. Aus der Laufgeschwindigkeit des Pulses kann unter Zuhilfenahme der analytisch lösbaren Differentialgleichung die thermische Leitfähigkeit und mit Kenntnis von c und ϱ die Wärmeleitfähigkeit mit einer hohen Genauigkeit bestimmt werden [Gie]. Dichte und spezifische Wärmekapazität sind mit konventionellen Methoden (Wägung, Kalorimeterverfahren) *in vitro* meßbar. Tabelle 3 gibt einige Meßwerte der thermischen Gewebeparameter wieder. Allerdings muß beachtet werden, daß diese Parameter selbst auch wieder temperaturabhängig sind [Cht].

Gewebe	λ [W m ⁻¹ K ⁻¹]	c [kJ kg ⁻¹ K ⁻¹]	ϱ [kg m ⁻³]	κ [10 ⁻⁷ m ² s ⁻¹]
Leber	0.566	3.59	1050	1.50
Niere	0.545	3.89	1050	1.32
Hirn (weiß)	0.503	3.59	1040	1.35
Hirn (grau)	0.566	3.68	1050	1.43
Muskel	0.42	3.8	-	-
Haut	0.627	-	-	-
Zähne	0.932	0.711	2800	4.09
Tumor (genereller Bereich)	0.47 - 0.58	-	-	-
Blut	0.506	-	-	-

Tabelle 3. Thermische Parameter von menschlichem Gewebe (nach [Gie])

Während die thermischen Gewebeparameter sehr genau meßbar sind, gilt dies nicht mehr für die Blutflußrate und die Parameter der Arrheniusgleichung. Nach [Sva] beträgt die Blutflußrate – ausgedrückt als perfundiertes Blutvolumen pro Gewebeeinheitvolumen – für stark vaskularisiertes Gewebe (z.B. Niere) $\nu_b = 0.05 - 0.1 \text{ s}^{-1}$. Für Gewebe mit geringem Blutfluß (Haut, Hirngewebe) liegen die entsprechenden Werte bei $\nu_b = 0.005 - 0.01 \text{ s}^{-1}$, und für schwach durchblutetes Gewebe bei $\nu_b \approx 0.0005 \text{ s}^{-1}$.

Für die Konstanten A und E_a des „damage-integrals“ gibt es nur sehr wenige Werte in der Literatur, da die Messung nicht unkompliziert ist. Wenn im Experiment dafür gesorgt wird, daß die Temperatur unabhängig von der Zeit ist, kann die Integralgleichung überführt werden in:

$$\ln(t) = -\ln(A) + \frac{E_a}{RT} + \ln \Omega \quad . \quad (35)$$

Mit $\Omega = 1$ ergibt sich für verschiedene (t, T) - Wertepaare bei logarithmischer Auftragung eine Gerade, aus deren Steigung und Achsenabschnitt $\ln(A)$ und E_a bestimmt wer-

GRUNDLAGEN DER LASER-GEWEBE-WECHSELWIRKUNGEN

den können [Aga]. In Tabelle 4 sind einige in der Literatur angegebene Werte zusammengestellt.

Gewebe	$\ln(A)$ [s^{-1}]	E_a [$J \text{ mol}^{-1}$]
Leber	161	$4 \cdot 10^5$
Haut ($T < 50^\circ\text{C}$)	149	$4.15 \cdot 10^5$
Haut ($T > 50^\circ\text{C}$)	242	$6.68 \cdot 10^5$
Arteriell Gewebe [†]	147	$4.3 \cdot 10^5$

Tabelle 4. Werte für die Arrhenius-Konstanten nach [Rog93] und nach [Aga][†]

Das große Problem bei den so erzielten Ergebnissen ist die nur sehr ungenau bestimmbare Zellschädigung, denn Zellnekrose kann auch bei kleineren Ω - Werten auftreten. Außerdem braucht das Gewebe eine gewisse Zeit, bis es die stationäre Phase erreicht hat, und in dieser Zeit tritt ebenfalls thermische Schädigung auf.



3 Laser-induzierte interstitielle Thermotherapie

In den letzten Jahren haben sich Laser in der medizinischen Diagnostik und Therapie einen sehr vielversprechenden und wohl verdienten Namen gemacht. Insbesondere in der minimal-invasiven Chirurgie haben sich verschiedene Lasersysteme etabliert. Dies liegt vor allem an der Zielsetzung dieser Technik, schonende Behandlungsverfahren mit Effektivität zu vereinen. Innerhalb der Gynäkologie gibt es eine Reihe von Indikationen, die mit modernen Lasertechniken minimal-invasiv behandelt werden können. Hierzu zählt insbesondere die Laser-induzierte interstitielle Thermotherapie (LITT), welche seit einigen Jahren sehr erfolgreich bei der Behandlung von Tumoren klinisch eingesetzt wird [Rog95].

3.1 Prinzip der LITT

Die LITT wurde erstmals 1983 von S.G. Bown [Bow] angewendet und publiziert. Ihren Durchbruch erzielte sie Anfang der neunziger Jahre durch die Entwicklung von speziellen Lichtapplikatoren. Seit dieser Zeit wird die LITT klinisch in verschiedenen Fachbereichen erprobt und zur palliativen⁵ Therapie in der Urologie, Gynäkologie, Chirurgie und Neurochirurgie eingesetzt [Mus95, Wal94, Vog97a, Bet].

Zunächst sollen die Begriffe kurz erläutert werden:

- **Thermotherapie:** Die LITT unterscheidet sich grundlegend von den hyperthermischen Therapieverfahren, da ihre Wirkung auf der irreversiblen Zellschädigung durch Koagulation beruht. Bei Hyperthermieverfahren wie z.B der Mikrowellenhyperthermie werden weit geringere Temperaturen erzeugt (siehe Tabelle 1), und die Gewebeschädigung ist von der Expositionsdauer abhängig.
- **Laser-induziert:** Auch andere Tumortherapieverfahren nutzen die Koagulation, dies sind insbesondere die Ultraschalltherapie und die Elektrokoagulation. Die Koagulation mit Hilfe von Laserlicht ist aber die am weitesten verbreitete Anwendung dieser Therapieform.
- **interstitiell:** Die LITT arbeitet mit in das Zwischengewebe eingebrachten Lichtapplikatoren. Erst diese speziellen Lichtdiffusoren machen eine großvolumige Tumorbehandlung möglich. Mit einem kollimierten Laserstrahl läßt sich nur eine vergleichsweise gering ausgedehnte Gewebekoagulation erreichen, große Zielvolumina können hier nur sukzessive durch Bewegen des Strahls behandelt werden.

⁵ Palliativoperation: Operation zur Erhaltung vitaler Funktionen und zur Beseitigung bestehender Symptome, ohne die zugrundeliegende Erkrankung beseitigen zu können

LASER-INDUZIERTE INTERSTITIELLE THERMOTHERAPIE

Das Prinzip der LITT besteht darin, durch Lichtfasern Laserstrahlung in das Zielvolumen einzukoppeln und durch Absorption der Photonen im bestrahlten Gewebe Wärme zu erzeugen (Abb. 6). Aufgrund der hohen Eindringtiefe haben sich dabei der Nd:YAG-Laser und Diodenlaser bei Wellenlängen von 700 – 900 nm etabliert [Jud, Wym97]. Die Erhöhung der Temperatur auf mindestens 60°C hat die Bildung einer Koagulationsnekrose zur Folge, es werden Tumorzellen abgetötet und das Gewebe am weiteren Wachstum gehindert [Beu92]. Ein großer Vorteil dieser Technik besteht darin, daß die Gefahr von Blutungen aufgrund der assoziierten Gefäßkoagulation (Hämostase) gegenüber konventionellen chirurgischen Verfahren deutlich reduziert ist. Dieser Vorteil spielt insbesondere in der Tumorthherapie eine entscheidende Rolle, da Tumorgewebe im allgemeinen sehr stark durchblutet ist und eine Blutung zur Metastasenbildung führen kann.

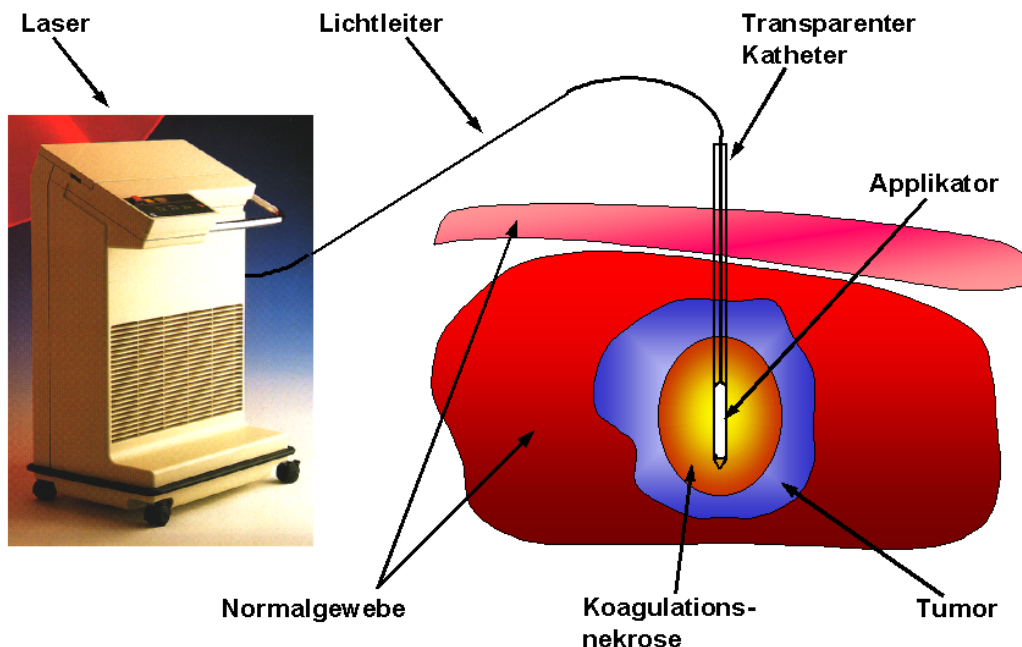


Abb. 6. Prinzip der laser-induzierten Thermotherapie

Höhere Temperaturen als 100°C sind bei der LITT unerwünscht, um Vaporisation und Karbonisation des Gewebes zu verhindern. Aus medizinischer Sicht sind diese Effekte nur schwer zu überwachen und führen zu unkontrollierbaren Gewebenekrosen [Schw95]. Unter dem physikalischen Blickwinkel führt die Verkohlung zu einer sprunghaft ansteigenden Absorption des Laserlichts, womit die Ausdehnung der Läsion stark eingeschränkt ist [Stu98, Wym94].

Erst mit der Einführung geeigneter Lichtapplikatoren ließ sich vermeiden, daß das am distalen Ende der Faser austretende Laserlicht aufgrund der hohen Leistungsdichte zur unerwünschten Karbonisation des Gewebes führte. Mit verschiedenen Konstruktionstechniken [Kur, Schw95] wurde erreicht, daß das Licht nur diffus gestreut in das Gewebe ein-

dringt. Durch gleichzeitige Vergrößerung der abstrahlenden Fläche konnte die Leistungsdichte erheblich verringert werden [Rog95c]. Auf diese Art ist es möglich geworden, großvolumige Tumoren effektiv zu behandeln.

Die LITT-Applikatoren bestehen aus flexiblen Lichtleitern, welche nach Punktion in einem transparenten Katheter in das Gewebe vorgeschoben werden können. Der Faserdurchmesser beträgt typischerweise 400 – 800 μm . Um eine isotrope Lichtabstrahlung zu gewährleisten, wird die Oberfläche des Faserendes meistens chemisch oder mechanisch angeraut [Rog94a, Ort]. Aufgrund der niedrigen Absorption kann sich das Licht über den Mechanismus der Lichtstreuung im Gewebe ausbreiten. Dies führt zu einer sehr homogenen Bestrahlung und einem flach abfallenden Temperaturprofil. Die hiermit koagulierbaren Gewebevolumina sind folglich wesentlich größer als bei vergleichbaren konventionellen Verfahren, da letztere i.a. sehr starke Temperaturgradienten induzieren.

Typische LITT-Parameter sind Laserleistungen von 5 – 10 W, Bestrahlungsdauern von einigen Minuten und Koagulationsdurchmesser von bis zu 40 mm [Ort]. Eine zusätzliche Faserkühlung erlaubt auch die Transmission höherer Laserleistungen, ohne daß das Faserende thermisch zerstört wird [Stu97]. Für die Ausdehnung der entstehenden thermischen Koagulationsnekrose sind neben den Parametern Bestrahlungszeit und Bestrahlungsleistung die optischen und thermischen Gewebeeigenschaften, sowie die Perfusionseinflüsse wesentlich [Alb, Schw98]. Gewöhnlich sind die induzierten Läsionen aber als Folge der Applikatorgeometrie in nicht zu heterogenen Gewebestrukturen von annähernd ellipsoidaler Gestalt.

In Abb. 7 soll anhand einer Simulation nach [Rog94a] noch einmal die Motivation erläutert werden, die thermische Behandlung von voluminösen Tumoren auf optischem Wege durchzuführen: Da das Laserlicht in das Gewebe eindringen kann, ist die resultierende Schädigungszone größer als bei der Verwendung einer normalen Wärmequelle [Wym92]. Darüberhinaus zeigt die Simulation den Vorteil des Einsatzes von gekühlten Applikatoren. Mit der Bedingung, daß im bestrahlten Volumen eine Höchsttemperatur nicht überschritten werden darf (z.B. um Karbonisation zu vermeiden), ist das koagulierte Volumen durch die Verwendung einer höheren Laserleistung im Vergleich zu einem nicht gekühlten System größer.

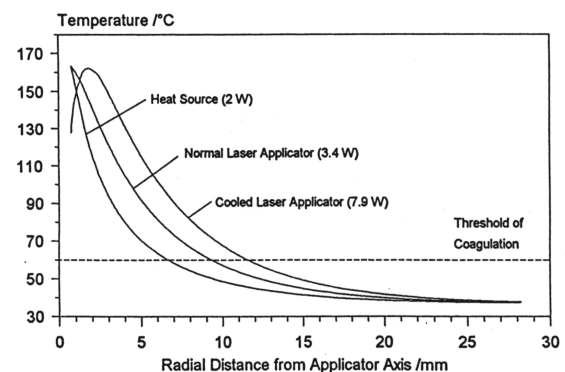


Abb. 7. Vergleich der Temperaturprofile bei Behandlung des Gewebes mit einer normalen Wärmequelle, einem Standardapplikator und einem gekühlten Applikator (nach einer Simulation aus [Rog94a]). Die Koagulationsschwelle wird in immer größeren Applikatorabständen überschritten.

3.2 Applikatoren

Die Applikatorforschung ist ein wesentlicher Bestandteil der LITT. Da die normalen Lichtfasern („bare fibers“) das Gewebe schnell karbonisieren, wurden viele spezielle Applikatoren entwickelt. Die Abbildungen 8a und 8b zeigen die Ergebnisse der Gewebebestrahlung zum einen mit einer normalen Lichtfaser, zum anderen mit einem LITT-Applikator. Deutlich ist in der linken Abbildung die Verbrennung des Gewebes als dunkle Zone (Schwarzfärbung) zu erkennen, infolge derer die induzierte Läsion von nur geringem Ausmaß ist (einige Millimeter). In der rechten Abbildung hingegen tritt nur Koagulation auf (Weißfärbung), die Schädigungszone weist hier einen Durchmesser im Zentimeterbereich auf.

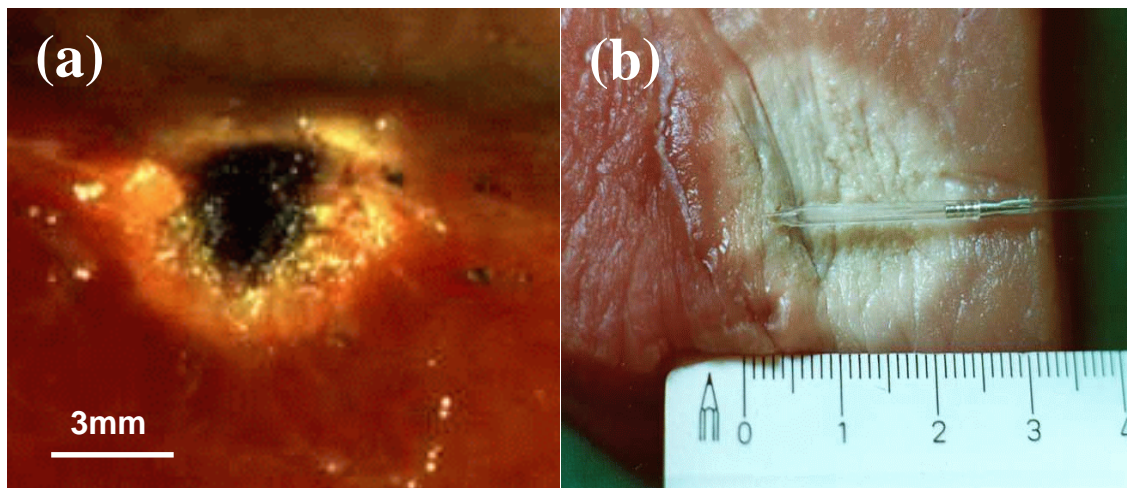
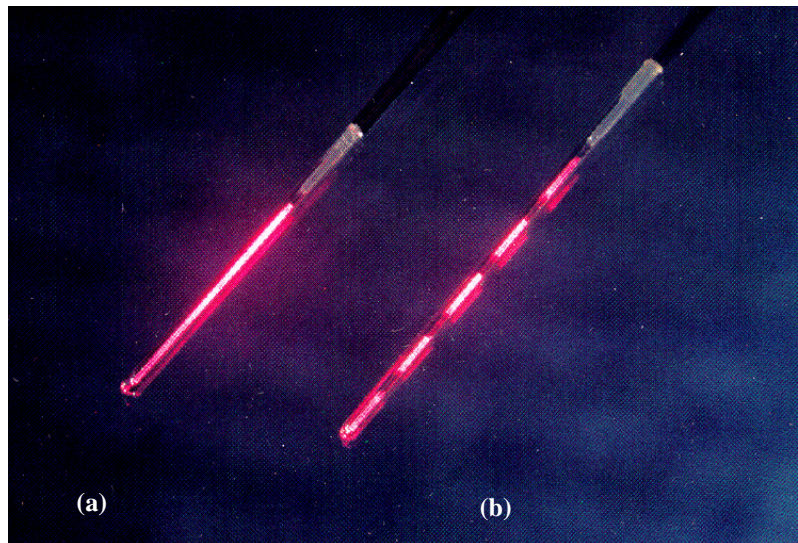


Abb. 8. Mit einem Nd:YAG-Laser erzeugte Läsionen in biologischem Gewebe bei der Verwendung einer normalen Lichtfaser (a) und eines LITT-Streulichapplikators (b) der Firma SHARPLAN (Bestrahlungsleistung: 9 W, Bestrahlungsdauer: 5 min)

Beim Standardapplikator wird am Ende eines Lichtleiters die totalreflektierende Glaschicht (siehe Kap. 4.1.2) in geeigneter Weise (mechanisch oder chemisch) auf einer Länge von etwa 10 - 20 mm aufgeraut, so daß aus der so aufgerauten Oberfläche nur diffuses Licht austreten kann (Abb. 16, S. 39). Zusätzlich wird das gesamte so behandelte Fasertende mit einem Glasröhrchen umgeben. Dieses dient zum Schutz der Faser und zur Vergrößerung der diffus streuenden Fläche.

Mit den in Abbildungen 8b und 9a dargestellten Applikatortypen können ellipsoide Koagulationszonen mit einem Längsdurchmesser in der Größenordnung der Applikatorlänge, also bis etwa 20 mm induziert werden. Um noch größere Koagulationszonen zu erreichen und dennoch eine homogene Strahlungscharakteristik über die Applikatorlänge zu erhalten, wurden andere Applikatortypen entwickelt und getestet [Rog94a]. Mit dem in Abb. 9b dargestellten „Zebra“- Applikator (geätzte Flächen wechseln sich mit unbehandelten

Abb. 9. Beispiele für LITT-Streuapplikatoren:
 (a) Standardapplikator
 und (b) „Zebra“- Applikator der Firma HÜTTINGER



ab) werden Koagulationszonen mit bis zu 40 mm Durchmesser erreicht. Mit gekühlten Systemen können ebenfalls derart große Läsionen generiert werden. Die Kühlflüssigkeit kann dabei innerhalb des Punktionkatheters zirkulieren mit dem Vorteil, daß Standardapplikatoren verwendet werden können. Darüberhinaus wurden – meist zu Studienzwecken – Applikatoren mit eigener, interner Kühlung entwickelt.

Eine gewisse Sonderstellung nimmt der LITT-Applikator der Firma DORNIER MEDIZINTECHNIK ein (Abb. 10), da dieser nicht auf dem Prinzip der diffusen Lichtstreuung am Faserende beruht. Stattdessen wird das Laserlicht mit einem speziellen Adapter unter einem definierten Winkel in die Faser eingekoppelt. Die Wellenfronten konstanter Phase des austretenden Lichts sind gekrümmt, infolgedessen ergibt sich die in Abb. 10b dargestellte „ring-mode“- Struktur des Laserstrahls. Das Licht tritt vorrangig in axialer Richtung aus dem Applikator, der im Grunde nur aus dem Glasröhrchen besteht, das am distalen Ende der Faser fixiert ist.

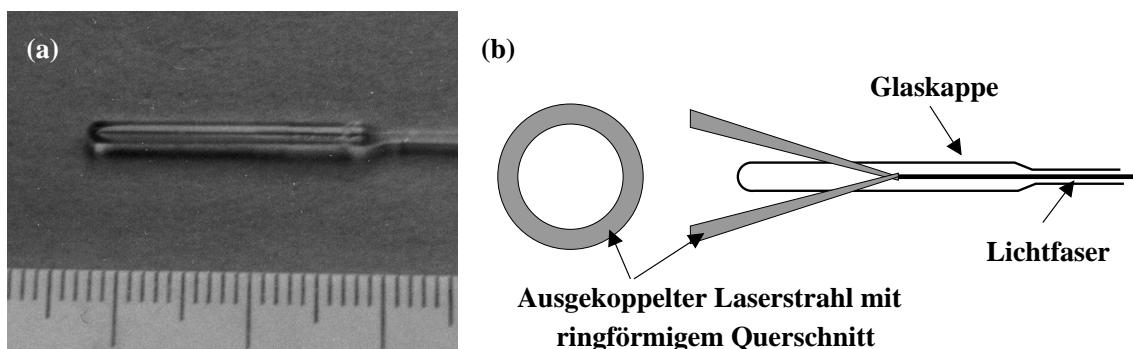


Abb. 10. (a) LITT-Lichtleiter der Firma DORNIER MEDIZINTECHNIK. Der Applikator weist durch eine spezielle Lichteinkoppelung in die Faser ein ringförmiges Strahlprofil auf (b).

3.3 Therapiekontrolle

Die Laserapplikatoren werden mit Hilfe von speziellen Punktionssets unter verschiedenen Monitortechniken in das Gewebe eingebracht. Die genaue Lokalisierung erfolgt meist mit der Magnetresonanztomographie (MRT), darüberhinaus werden auch die Computertomographie (CT), die Sonographie und die visuelle Kontrolle mittels Endoskopie verwendet.

Während der Behandlung ist ebenfalls eine Überwachung der induzierten Gewebeschädigung erforderlich. Mit Sonographieverfahren können die durch Koagulation bedingten morphologischen Veränderungen des Gewebes direkt sichtbar gemacht werden. Die Koagulationsnekrose wird als hyperechogene Zone dargestellt, die von einem äußeren, hypoechogenen Ring umgeben ist [Ste]. Diese periphere Zone zeigt die Entwicklung von Ödemen und morphologische Veränderungen im Gewebe an, die durch länger anhaltende Temperaturerhöhung unterhalb der Koagulationsschwelle entstanden sind. Da Tumore sich im Ultraschallbild oft selbst als hyperechogene Zonen darstellen, ist es oft schwierig, die entstehenden Koagulationsnekrosen zu erkennen [Hil].

Auch bei der MRT sind die Koagulationsnekrosen bei T_1 -gewichteten Bildern an erhöhten Signalintensitäten zu erkennen, die äußere Ödemschicht äußert sich als hypointense Zone [Kah95]⁶. Nachuntersuchungen haben gezeigt [Anz92], daß die zentrale Nekrosezone in den Tagen nach der Therapie in die Ödemzone „hineinwächst“, da hier das Gewebe durch Hyperthermie nur teilweise geschädigt worden ist und der Nekroseprozeß zunächst anhält. Nach einigen Tagen schrumpfen die im Kernspin sichtbaren Schädigungszonen, die Nekrosezone allerdings wesentlich schneller als die Ödemzone. Bei Resorption von Gewebeflüssigkeit unterliegt das Gewebe um die Nekrose Heilungsprozessen und vernarbt oder wird reepithelisiert [Taz]. In Tierversuchen wurden die mittels MRT (und auch Ultraschall) ermittelten Ergebnisse durch histologische Untersuchungen gut bestätigt [Tra].

Da die Überwachung der entstehenden Nekrose nicht so sicher ist wie die Kontrolle der Temperaturentwicklung (postoperativ auftretende Schädigungen), gewinnen Thermometrieverfahren immer mehr an Bedeutung. Mit dem Arrhenius-Formalismus (Gleichung (5), S. 10) ist es dann prinzipiell möglich, aus den aufgezeichneten Temperaturen auch die Ausdehnung der endgültigen Gewebeschädigung während der Therapie zu berechnen.

Es hat sich gezeigt, daß ein Temperaturmonitoring mittels Thermometern (Thermistoren, Halbleiterthermometer, faser-optische Thermometer) für die LITT nicht geeignet ist: Aufgrund der Selbstabsorption der Temperaturmeßsonden erwärmen sich diese schneller als das umliegende Gewebe und zeigen somit verfälschte Temperaturwerte an [Phi,Man]. Dieses Verfahren bietet sich deswegen nur zur Temperaturmessung nach abgeschlossener Laserapplikation an. Da die Thermometer aber keine 3D-Temperaturkarten liefern und darüberhinaus invasiv arbeiten, werden sie in der klinischen Anwendung praktisch nicht eingesetzt.

⁶ Bei T_2 -gewichteten Bildern sind die Verhältnisse gerade umgekehrt [Anz91]

Die Sonographie ermöglicht zwar prinzipiell die Darstellung der Nekrosezone, nicht jedoch die Temperaturquantifizierung⁷. Besondere anatomische Gegebenheiten erschweren den Einsatz des Ultraschalls beim Online-Monitoring zusätzlich. Die Sonographie wird aber dann eingesetzt, wenn es darum geht, den Blutfluß zu kontrollieren (z.B. beim Zwillingstransfusionssyndrom, s.u.).

Als Standardverfahren der Thermometrie hat sich inzwischen die MRT-Technik durchgesetzt, da sie allein den Anforderungen eines nicht-invasiven, dreidimensionalen Online-Monitorings gerecht wird. Die Durchführung einer LITT-Behandlung wird dadurch zwar aufwendig, doch ist dies angesichts des Bedarfs einer exakten Therapieplanung angebracht. Da die MRT zugleich die Darstellung der Nekrosezone, der Temperaturentwicklung und der Lokalisation der Lichtapplikatoren ermöglicht, ist sie das ideale Therapieplanungsgerät. Anfängliche Probleme durch die Überlagerung der Signalveränderungen, die sowohl durch die Temperaturerhöhung als auch durch die Nekrotisierung verursacht wurden, konnten mit Hilfe spezieller Bildgebungssequenzen überwunden werden [Beu95]. Seit einiger Zeit wird die qualitative Temperaturüberwachung im klinischen Einsatz der LITT verwendet [Vog96, Mue]. Inzwischen werden auch sogenannte „offene“ MR-Geräte verwendet, die ein intraoperatives Monitoring erlauben [Cho]. Neuerdings wird nun zunehmend versucht, eine quantitative Thermometrie mittels Kalibrationsmessungen durchzuführen [Stp93, Schu].

3.4 Therapieplanung

Neben der simultanen Therapiekontrolle mittels bildgebender Verfahren ist eine individualisierte Therapieplanung notwendig, die der jeweiligen onkologischen Tumorgeometrie Rechnung trägt. Klinisch einsetzbare Programme für die dreidimensionale Bestimmung der Temperaturverteilung gibt es bisher nicht, doch existieren einige Vorarbeiten, bei denen anhand der Berechnung der Temperaturverteilungen eine Simulation der LITT-Behandlung erfolgt [Rog93, Schw98, Stu95, Neu, Dow]. Die Sicherung der kontrollierten thermischen Destruktion durch ein präoperatives Therapieplanungsprogramm ist aber insbesondere beim Einsatz einer Multifaser-Einheit äußerst wichtig. Die entsprechende Positionierung der Applikatoren zur gezielten individuellen Anpassung der Nekrosezone an die Tumorausdehnung kann nur mit einer Therapieplanung optimal durchgeführt werden. Darüber hinaus haben Planungsprogramme zum Ziel, die Parameter Bestrahlungsleistung und Bestrahlungsdauer festlegen zu können. Schließlich sind Simulationen sehr hilfreich bei der Untersuchung von verschiedenen Applikatormodellen.

Die Algorithmen der Simulationen basieren auf den theoretischen Zusammenhängen, die im Kapitel zu den Laser-Gewebe-Wechselwirkungen beschrieben wurden. Darum ist ihnen die strukturelle Organisation gemeinsam, die schematisch in Abb. 11 wiedergegeben ist. Während der Zusammenhang zwischen Temperaturprofil und Schädigung durch den Arrhenius-Formalismus (Kapitel 2.2, S. 9) hergestellt wird, kann für die Wärmezufuhr

⁷ Die indirekte Temperaturkontrolle mit Hilfe der Dopplersonographie ist allerdings untersucht worden [Roh]

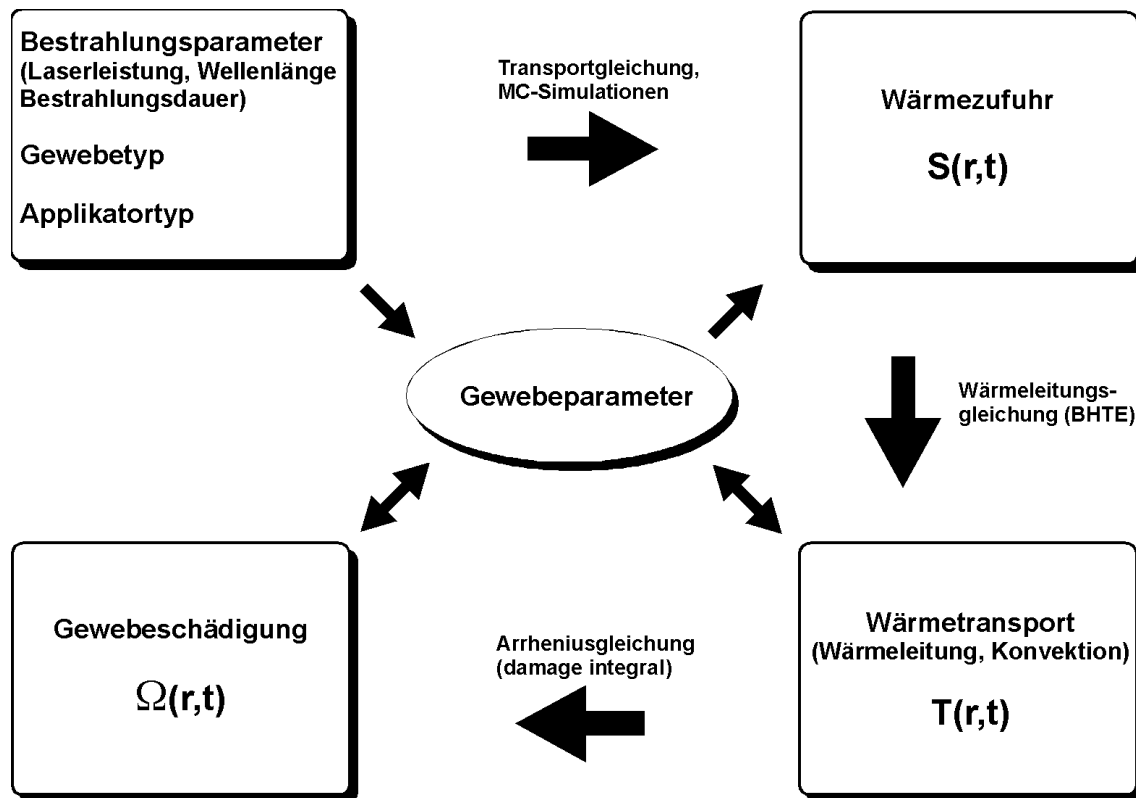


Abb. 11. Schema der Simulationsalgorithmen der Therapieplanungsprogramme

durch Laserstrahlung die Intensitätsverteilung durch verschiedene Verfahren (Diffusionsapproximation der Transporttheorie, Monte Carlo-Simulationen) beschrieben werden (Kapitel 2.3, S. 13). Die zentrale Gleichung für den Wärmetransport ist die in Kapitel (2.4) vorgestellte „bioheat-transfer-equation“ [Shi85]. Diese wurde sowohl analytisch als auch numerisch gelöst [Cum, Hal, Jai, Wel84], wobei sich inzwischen die numerischen Verfahren durch die Entwicklung rechenleistungsstarker Workstations durchgesetzt haben. Die Methode der *Finiten Differenzen* (FD) basiert auf der Überführung der Differentialgleichung in eine Differenzgleichung [Col, Car]. Bei der Methode der *Finiten Elemente* (FE) wird das Problem der Wärmeleitung nicht als Differential-, sondern als Integralgleichung formuliert und diese nach dem *Hamilton'schen Variationsprinzip* gelöst [Sch]. Beiden Methoden gemeinsam ist die Generierung eines Gitters, das den Gewebestrukturen möglichst gut angepaßt sein sollte. Die FE-Methode weist eine größere Flexibilität bezüglich der Gitterform und der Behandlung der Randbedingungen auf. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, das Grundgitter relativ einfach in den Gebieten, an denen eine hohe Auflösung der berechneten Temperaturwerte erforderlich ist, lokal zu verfeinern. Nachteilig ist jedoch, daß die mathematische Formeln der FEM aufgrund ihrer Komplexität mit sehr viel mehr Aufwand in Programmcode umgewandelt werden müssen. Dies macht sich im Laufzeitverhalten und im Speicherplatzbedarf bemerkbar.

Es ist nicht so wesentlich, welche Methode zur Lösung des Problems angewandt wird, denn die dadurch entstehenden Ungenauigkeiten werden bei weitem von experimentellen Unsicherheiten in den Gewebeparametern übertroffen, die in die Simulation einfließen. Dies gilt insbesondere für die Simulation der Gewebeschädigung, da hier nur sehr wenige experimentell gesicherte Daten vorliegen. In diesem Fall ist es besser, „best-case/worst-case“-Berechnungen anzustellen, um im therapeutischen Einsatz die Koagulationsnekrose nicht zu klein werden zu lassen, aber vor allem auch, um gefährdete Strukturen (durch eine zu große Schädigung) nicht zu beeinträchtigen.

Da sich die optischen Parameter (insbesondere der Streukoeffizient) während der Koagulation ändern, muß dies im Algorithmus berücksichtigt werden. Der Anstieg dieser Werte bei zunehmender Temperatur wird in der Literatur auf unterschiedlichste Weise (linear, sprunghaft, u.a.) approximiert. Neueste Messungen lassen keine eindeutige Beziehung zwischen Temperatur und optischen Parametern erkennen [Nau]. Die Temperaturabhängigkeit der thermischen Parameter wird meist nicht miteinbezogen.

Bei der Simulation der Intensitätsverteilung wird fast ausschließlich das Monte-Carlo-Verfahren favorisiert. Die Monte-Carlo-Methode hat zwei wesentliche Vorteile: Zum einen können leicht Randbedingungen aller Art in die Simulation miteinbezogen werden. Das gilt insbesondere für Bedingungen, die durch die verschiedensten Applikatorgeometrien, aber auch durch Grenzflächen, Blutgefäße usw. entstehen. Zum anderen werden Variationen der Parameter durch Inhomogenitäten oder Koagulation des Gewebes viel genauer behandelt. Nachteilig ist dagegen, daß Monte-Carlo-Methoden immer lange Rechenzeiten benötigen. Um Echtzeitsimulationen zu ermöglichen, wurde vielfach versucht, die Photonen in große Pakete zusammenzufassen und den Weg dieser „Makrophotonen“ zu berechnen [Rog95b]. Selbstverständlich ergeben sich dadurch Abweichungen von den realen Verhältnissen.

Die größten Probleme für Bestrahlungsprogramme stellen Gewebeinhomogenitäten und die Erfassung der Wärmekonvektion durch Blutzirkulation dar. Prinzipiell wären die Programme imstande, räumlich eng begrenzte Inhomogenitäten (die bei Tumoren oft sehr ausgeprägt sind) über voxelspezifische Gewebeparameter miteinzubeziehen. Dazu müßten aber vor der Therapie alle Gewebeparameter an jeder Stelle im Bestrahlungsvolumen von vorneherein bekannt sein. Da dies mit diagnostischen Methoden nur sehr eingeschränkt zu erreichen ist, muß in einer klinischen Anwendung die gröbere Unterscheidung nach unterschiedlichen Gewebetypen erfolgen.

Da die Koagulation hämostatisch wirkt⁸, muß die in diesem Term auftretende Perfusionsrate bei beginnender Koagulation gleich Null gesetzt werden. In Wahrheit läuft dieser Übergang nicht abrupt ab, und die Temperatur des Blutes in den Kapillaren wird auch bis zu diesem Zeitpunkt nicht konstant bleiben. Bei größeren Gefäßen müssen die unterschiedlichen Perfusionsraten des Blutes beachtet werden. Sehr problematisch ist die Ausbildung von dynamischen Temperaturgradienten im Blutgefäß, die eine mathematische Behandlung sehr schwierig machen [Shi85b].

⁸ Bei der extravasalen Blutgerinnung erfolgt die Koagulation unter Einfluß bestimmter Enzyme

3.5 Klinische Anwendungen

Die Anwendung der LITT erfolgt gegenwärtig meist klinisch-experimentell in verschiedenen Fachdisziplinen. Im Einzelnen handelt es sich dabei um die Therapie von Hirntumoren in der Neurochirurgie [Kah98, Vog97b], der Palliation von Lebermetastasen in der Chirurgie [Ger97, Vog96] und die Behandlung bei benigner Prostatahyperplasie⁹ (BPH) in der Urologie [Mus94, Mue]. Die bislang umfangreichsten Erfahrungen liegen auf dem Gebiet der BPH-Therapie vor, einer benignen Erkrankung, bei der mittels LITT eine Schrumpfung der Prostata mit konsekutiver Verbesserung des Miktionsverhaltens¹⁰ angestrebt wird. Erfahrungen an mittlerweile einigen hundert Patienten demonstrieren, daß die LITT ein alternatives Verfahren ist, das sich gerade zur Anwendung bei Patienten im Zustand der Inoperabilität bei eingeschränktem Allgemeinzustand eignet.

Auch in den anderen Bereichen wird die LITT zur Verkleinerung der Tumoren benutzt, die dann mit konventionellen Methoden chirurgisch entfernt werden können. Wenn das Risiko eines Rezidivs¹¹ ausgeschlossen werden kann, ist ein Verbleiben des nekrotisierten Gewebes im Körper möglich, wo es je nach Lokalisation und Ausdehnung zur Heilung, oder Ausbildung einer Narbe oder Zyste kommen kann.

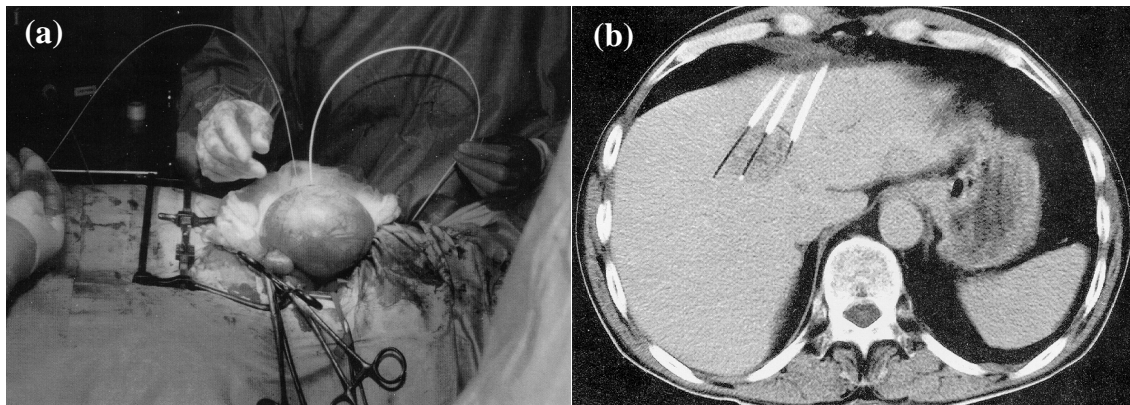


Abb. 12. Beispiele der klinischen Anwendung der Laser-induzierten Thermotherapie: (a) Behandlung eines Gebärmutter-Leiomyoms mit zwei Fasern (aus [Chp]). (b) CT-Aufnahme vor der Behandlung einer Lebermetastase (aus [Vog97b])

Im Fachbereich Gynäkologie liegen bislang keine allgemeinen Erfahrungen vor. Eine mögliche Indikation ist die Behandlung des Gebärmutter-Leiomyoms¹² (vgl. Abb. 12). An der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg wurde die LITT erstmals im Rahmen eines Therapieversuchs zur Palliation gynäkologischer Malignomrezidive¹³ erfolgreich eingesetzt

⁹ gutartige Schwellung des Prostata-drüsen-gewebes

¹⁰ Miktio:n: Blasenentleerung

¹¹ Wiederauftreten einer Krankheit nach Abheilung

¹² benigner Tumor aus glatten Muskelfasern

¹³ Malignom: Ungenaue Bezeichnung für bösartigen Tumor

[Wal94]. Im folgenden wurden Grundlagenuntersuchungen zur interstitiellen Thermotherapie durchgeführt. Diese umfaßten zum einen Studien zur thermischen Schädigung an verschiedenen Gewebetypen, zum anderen die Untersuchung des Therapie-Monitorings mittels Ultraschall [Wal95a, Wal95b]. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß sich die LITT neben der Tumorthherapie aufgrund der hämostatischen Wirkung auch zur Behandlung des Fetofetalen Transfusionssyndroms¹⁴ eignet [Soh].

Um noch größere Tumoren behandeln zu können wurde in letzter Zeit zunehmend vorgeschlagen, Mehrfachapplikationen bei LITT anzuwenden. Die einzelnen Applikationen werden dabei während der Therapie nacheinander an verschiedenen Orten innerhalb des Zielvolumens durchgeführt. Sehr voluminöse Lebermetastasen wurden beispielsweise durch sukzessives Zurückziehen der Faser bestrahlt [Vog96]. Simultane Mehrfaseranwendungen sind bis heute ausschließlich auf die Steigerung der Effizienz ausgerichtet [Alb, Iva, Chp, Vog97b]. Obwohl schon frühzeitig der Einsatz von mehreren Fasern zur Behandlung größerer Zielvolumen untersucht wurde [Dav], sind bis heute aber kaum Versuche unternommen worden, eine Multifaser-Applikation zur gezielten Anpassung der entstehenden Koagulationsnekrose an die jeweilige individuelle Tumorgestalt durchzuführen [Wym93].

¹⁴ Zwillings-Transfusionssyndrom: In der Gebärmutter stattfindender Blutaustausch bei eineiigen Zwillingen über arteriovenöse bzw. arterioarterielle Gefäßverbindungen



4 Applikatorentwicklungen

Die LITT unterscheidet sich grundsätzlich von anderen thermischen Laserverfahren durch die Verwendung von speziellen Lichtapplikatoren, die im vorigen Kapitel (S. 24) besprochen wurden. In dieser Arbeit wurde ein neuer Applikatortyp entwickelt, der durch das Prinzip der Volumenstreuung an der Faserspitze eine besonders gute isotrope Lichtausbreitung im Gewebe ermöglicht. Die Streueigenschaften dieses Volumenstreuers (Block aus Quarzglas) sind wesentlich besser als die einer streuenden Oberfläche (angerauhtes Glas): Die an der Applikatorspitze emittierte Energiedichte ist deutlich kleiner als die seitlich gestreute Energiedichte. Mit diesem Applikatortyp wurden zahlreiche Gewebeexperimente durchgeführt und die Ergebnisse mit denen der handelsüblichen Applikatoren verglichen. Auf dem Prinzip der Volumenstreuung basiert auch die Entwicklung eines intern gekühlten Applikators, der ebenfalls in diesem Kapitel vorgestellt wird. In den Gewebestudien sollte insbesondere geprüft werden, ob durch die verbesserten Streueigenschaften die Effizienz der Koagulation gesteigert werden kann und die Reproduzierbarkeit der induzierten Läsionen gewährleistet ist.

4.1 Applikator Design

Die Volumenstreuer wurden so konzipiert, daß sie dieselben Abmessungen wie die handelsüblichen LITT-Applikatoren aufweisen. Nur so war ein Vergleich der Gewebeexperimente mit den beiden unterschiedlichen Applikatortypen möglich. In Abb. 13 ist der selbst entwickelte Streuapplikator zusammen mit einem handelsüblichen Diffusor gezeigt. Die aktive Zone, in der das Licht austreten kann, ist in beiden Fällen gleich groß.

4.1.1 Fasermaterial

Eine optische Faser besteht aus drei konzentrischen Hauptkomponenten, wie in Abb. 14a gezeigt wird.

- **Kern:** Dieser zentrale Bereich – meist aus Glas – ist die licht-transmittierende Region der Faser.
- **Mantel:** Die erste optische Schicht um den Kern, die einen zylindrischen Wellenleiter darstellt. Die Lichtleitung erfolgt durch Totalreflexion an der entstehenden Grenzschicht von Kern und Mantel. Das Mantelmaterial besteht ebenfalls aus Glas oder aus Kunststoff.

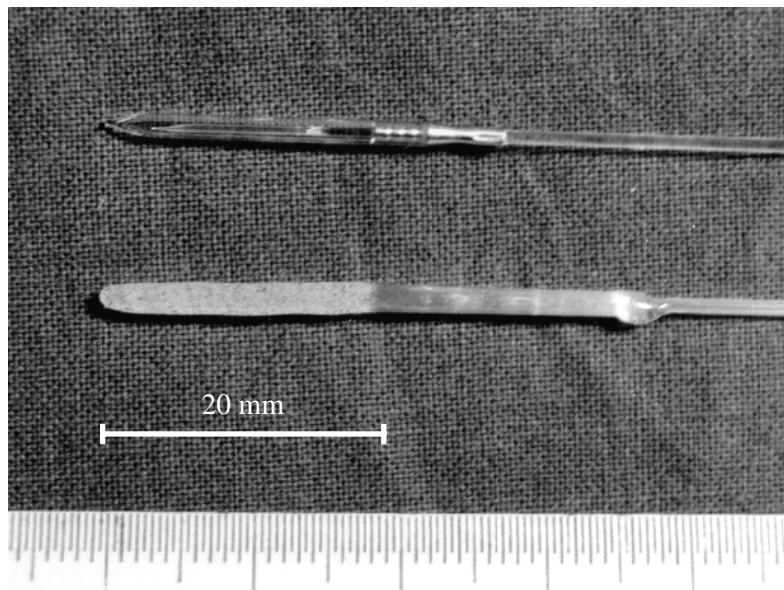


Abb. 13. LITT-Applikator der Firma SHARPLAN (oben) und selbst entwickelter Diffusor (unten). Die Abmessungen sind in beiden Fällen gleich groß (Länge ca. 20 mm, Durchmesser 2 mm).

- **Schutzummantelung:** Die nicht-optische Schicht, die den Mantel umgibt, besteht typischerweise aus einer oder mehreren Schichten eines Polymer, das die Glasfaser vor Beschädigung schützen soll. Dieser Überzug ist meist ein weiches Material (z.B. Silikon, Teflon), das die Widerstandsfähigkeit der Faser gegen Abrieb erhöht und zusätzlich die Verluste durch Biegen der Faser reduziert (s.u.).

Das Prinzip der Lichtleitung beruht auf der Totalreflexion an der Grenzschicht Kern-Mantel, wobei der Grenzwinkel nach dem *Snellius'schen Gesetz* gegeben ist durch (vgl. Abb. 14b):

$$\sin \varepsilon_g = n_{Mantel} / n_{Kern} \quad (36)$$

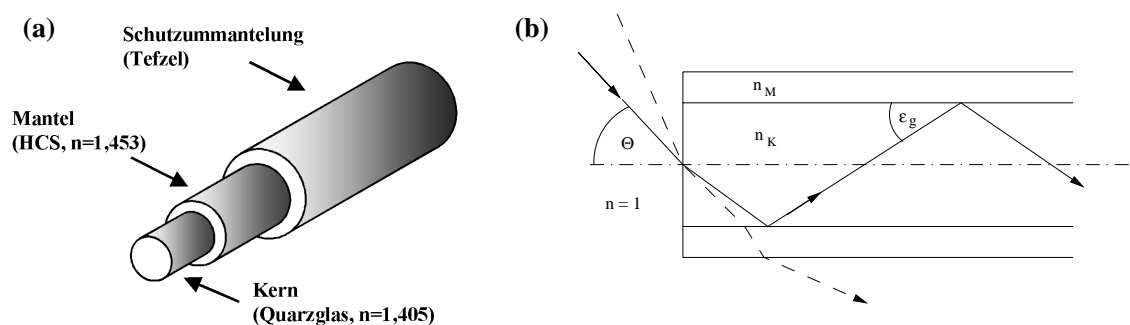


Abb. 14. (a) Aufbau eines Lichtleiters (Glas - Kunststoff(HCS®) - Stufenindexfaser) und (b) Prinzip der Lichtleitung in der Faser

Der Brechungsindex des Kerns muß dabei größer als der des Mantels sein ($n_K > n_M$). Für den sogenannten Akzeptanzwinkel, d.h. den maximalen Winkel für den das in den Kern eintretende Licht weitergeleitet wird gilt:

$$\Theta = \arcsin \sqrt{n_K^2 - n_M^2} \quad . \quad (37)$$

Es ist bei optischen Fasern üblich, statt des Akzeptanzwinkels die Numerische Apertur anzugeben:

$$\text{NA} = \sqrt{n_K^2 - n_M^2} = \sin \Theta \quad . \quad (38)$$

Ist – wie bei den hier verwendeten Fasern – der Durchmesser des Kerns ein Vielfaches der verwendeten Wellenlänge, so handelt es sich um Multimodefasern. Die Wellenfronten werden an der Reflexionsschicht phasenverschoben und es können sich nur bestimmte Strahlrichtungen ausbreiten, für welche die Reflexionen an der Grenzschicht konstruktive Phasenverschiebungen produzieren. Jeder Mode wandert mit einem unterschiedlichen Reflexionswinkel durch die Faser, so daß jeder eine unterschiedliche Weglänge zurücklegt. Dies resultiert in einer Verbreiterung des Pulsprofils durch Modendispersion am Ausgang der Faser, da die einzelnen Moden zu verschiedenen Zeitpunkten ankommen. Die Modendispersion kann durch GRIN-Fasern reduziert werden. Diese Fasern weisen keine sprunghafte Änderung wie die Stufenindexfasern auf, sondern sind durch einen kontinuierlichen Brechungsindexverlauf des Kernmaterials gekennzeichnet („**G**radienten - **I**ndex - Fasern“). Im günstigsten Fall ist das Brechzahlprofil quadratisch [Ped]. Neben der Modendispersion sorgen auch die Materialdispersion (chromatische Dispersion) und die Wellenleiterdispersion (bedingt durch die Fasergeometrie) für eine Pulsverbreiterung.

Bei der Entwicklung des LITT-Lichtleiters spielte insbesondere die Dämpfung der Signalstärke mit dessen Ausbreitung in der Faser eine entscheidende Rolle, da angestrebt wurde, ein Maximum an Leistung über die Faser zu übertragen. Extrinsische Dämpfungen sind bedingt durch Inhomogenitäten der Faser (Schwankungen der Materialzusammensetzung und damit der Brechzahl), Fehler in der Kern-Mantel-Grenzschicht, Mikrodefekte und Mikrokrümmungen an der Oberfläche des Kerns (Verluste durch Leckwellen und Modenkonversion) oder starken Biegungen der Faser (Verletzung der Totalreflexions-Bedingung). Zu diesen Verlusten gehören insbesondere auch diejenigen, die bei der Ein- und Auskoppelung des Lichts in die Faser aufgrund der Strahlcharakteristik der Lichtquelle (Güte des Fokus beim Eintritt in die Faser) und der Reflexionsverluste an den Glas-Luft-Grenzflächen entstehen.

Intrinsische Verluste beruhen auf der Extinktion, die durch Absorption und Streuung hervorgerufen wird. Im sichtbaren und im UV-Bereich erfolgt die Absorption im Kernmaterial durch Anregung der Elektronenhülle. Im Infrarot wird sie durch Molekülschwingungen verursacht (Multiphononen-Prozesse). Diese Dämpfungsmechanismen sind jedoch

gering im Vergleich zur Absorption durch Verunreinigungen und insbesondere durch die Hydroxyl-Ionen mit den Eigenschwingungen bei $2.7\ \mu\text{m}$, $1.4\ \mu\text{m}$ und $0.95\ \mu\text{m}$. Während der durch die Verunreinigungen bedingte Signalabfall minimiert werden kann, ist der Verlust aufgrund von Rayleigh-Streuung bei Gläsern unvermeidbar. Die Streuung entsteht an mikroskopischen Schwankungen des Brechungsindex und ist weniger signifikant bei größeren Wellenlängen. Insgesamt ergibt sich für die Gesamtverlustkurve ein Minimum im nahen Infrarotbereich, in dem allerdings die Resonanzlinien der OH^- -Ionen liegen¹⁵ (siehe Abb. 15). Der Intensitätsverlust wird gewöhnlich angegeben durch den Dämpfungskoeffizienten

$$\alpha \equiv \frac{10}{l} \log\left(\frac{P_0}{P}\right) \quad , \quad (39)$$

der meist auf eine Faserlänge von $l = 1\ \text{km}$ bezogen wird (Einheit in $[\text{dB}/\text{km}]$). Hierbei sind P_0 und P die bei $z = 0$ eintretende und bei $z = l$ austretende Lichtleistung. Bei einer Faser mit $8\ \text{dB}/\text{km}$ verbleiben dann bei einer Länge von $6\ \text{m}$ also noch 99% des einfallenden Lichts.

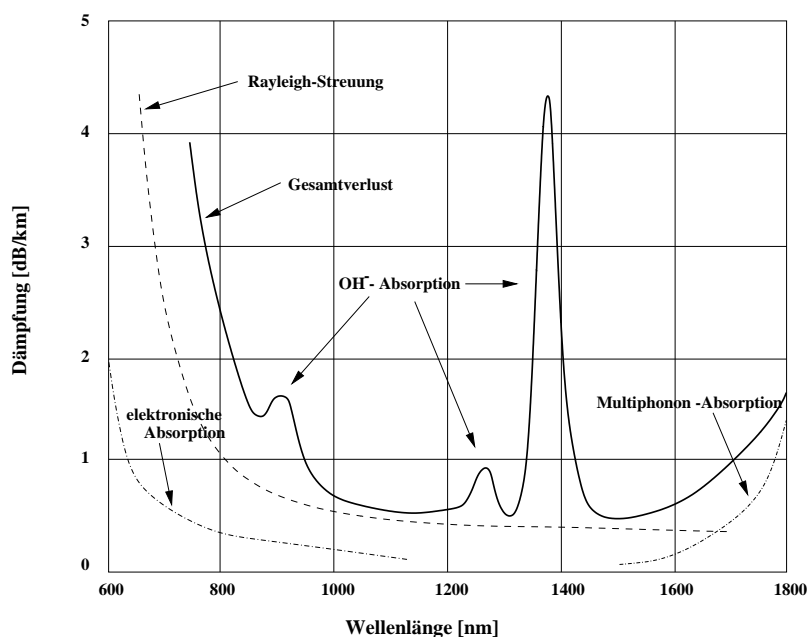


Abb. 15. Dämpfungskoeffizient α einer Glasfaser als Funktion der Wellenlänge

Als letzte wichtige Kenngröße sei die maximale Leistungstransmission erwähnt, die ohne Beschädigung von der Faser übertragen wird. Sie wird spezifiziert als die auf die Faser auftreffende Ausgangsleistung des (fokussierten) Laserstrahls dividiert durch dessen Querschnittsfläche. Für einen Laserstrahl mit einer Leistung von $30\ \text{W}$, der auf den vollen Kerndurchmesser einer $600\ \mu\text{m}$ - Faser fokussiert wird, ergibt sich eine Leistungsdich-

¹⁵ In der faser-optischen Nachrichtentechnik spricht man aufgrund der Minima dieser Kurve vom 1., 2. und 3. optischen „Übertragungsfenster“.

te von etwa 10 kW/cm^2 , für welche die Faser ausgelegt sein muß. Hochleistungsfasern erreichen Werte bis 1 GW/cm^2 , der dem obigen Beispiel entsprechende Fokusbereich dürfte dann $1 \text{ }\mu\text{m}$ betragen.

Bei der Entwicklung der LITT-Lichtleiter mußte eine Faser benutzt werden, die mehreren Anforderungen gerecht wird:

- Übertragung hoher Leistungen (bis 30 W)
- Geringe Verluste bei der verwendeten Laserwellenlänge, da bei der Multifaser-Applikation geringere Leistungen optimal übertragen werden sollten
- Hohe thermische und mechanische Beanspruchbarkeit
- Medizinische Kompatibilität und biologische Verträglichkeit im Hinblick auf spätere klinische Anwendungen

Die Wahl fiel auf eine $600 \text{ }\mu\text{m}$ - Stufenindexfaser (HCS[®] LOW OH⁻) der Firma LASER-COMPONENTS, deren Eigenschaften in Tabelle 5 wiedergegeben sind. Die Faser besitzt eine sehr geringe Konzentration an OH⁻-Ionen, so daß bis in den nahen Infrarotbereich hohe Leistungen übertragen werden können. Der Mantel dieser Faser besteht aus einem speziellen harten Polymer-Überzug (Hard Clad Silica), der eine größere Zugfestigkeit, höhere Feuchtebeständigkeit und geringere Verluste durch Mikrokrümmungen aufweist. Die hohe Numerische Apertur reduziert die bei Biegung der Faser hervorgerufene Dämpfung und liefert eine hohe Effizienz bezüglich der Lichteinkoppelung. Zusammen mit dem großen Kern-Mantel-Verhältnis ist eine fehlerhafte Ausrichtung der Faserverbindungsstücke in einem relativ weiten Bereich tolerierbar.

Tabelle 5. Technische Daten der verwendeten Faser HCP-M0600T	Kerndurchmesser [μm]	600 ± 10
	Manteldurchmesser [μm]	630 ± 10
	Durchmesser der Tefzel [®] Schutzummantelung [μm]	1040 ± 30
	Numerische Apertur	0.37 ± 0.02
	Dämpfung bei 820 nm [dB/km]	≤ 8
	Temperaturbereich [$^{\circ}\text{C}$]	-65 bis 125

Für die Fertigung der LITT-Lichtleiter wurden Fasern mit einer Länge von 5 - 7 m verwendet. Das eine Ende wurde mit den Streuapplikatoren (s.u.) versehen, am anderen Ende wurde ein spezielles Verbindungsstück befestigt. Damit ließ sich die Faser an den Laseradapter und später an das Multifaser-System anschrauben. Als Hauptproblem erwies sich das Schneiden der Fasern, da auf eine möglichst verlustarme Einkoppelung des Laserlichts in die Faser geachtet werden mußte. Die maximale Leistungstransmission erfordert eine optisch glatte Endfläche, die senkrecht zum Strahl ist. Dazu werden bei der industriellen Fertigung die Fasern in dem Verbindungsstück befestigt und das Faserende mit einem Diamantwerkzeug poliert. Bei einer senkrecht zur Faserachse polierten Endfläche liegt

dann der Verlust durch Rückreflexion an der Glas-Luft-Grenzschicht bei 4% (*Fresnel*). Das Schneiden der Fasern wurde mit einem speziellen Faser trennwerkzeug der Firma LASERCOMPONENTS durchgeführt. Dieses Lichtwellenleiter-Trenngerät erzeugte durch einen senkrecht zur optischen Achse induzierten Faserbruch und eine in Längsrichtung wirkende Kraft eine plane Faserendfläche. Vorher mußte die Faser mit einem Abstripper-Werkzeug der Firma CERAMOPTEK von der Schutzummantelung befreit werden. Die Koppelung des Laserstrahls erfolgte mit einem Adapter, dessen Fokussieroptik für eine Faserdicke von 600 μm konfektioniert war. Durch diese Ankoppelung konnten die Leistungsverluste an dieser Stelle minimiert werden¹⁶.

4.1.2 Diffusormaterial

Für die Konstruktion des Applikators wurde Quarzglas als Streumaterial verwendet. Quarzglas ist amorph erstarrte Kieselsäure und wird aus reinem Sand elektrisch geschmolzen. Einschlüsse von feinen Gasblasen, die beim Erkaltsprozeß entstehen und Spurengehalte von Metalloxiden machen es weiß und nahezu lichtundurchlässig. Quarzglas kann vielfältig mechanisch bearbeitet werden. Da es außerdem bis zu einem gewissen Grade warm verformbar und gut schweißbar ist, lassen sich auch relativ komplexe Werkstücke herstellen. Quarzglas findet beispielsweise Verwendung als Schutzmaterial bei der Halbleiterherstellung, als Isolatormaterial und im Apparatebau für Hochtemperaturprozesse. Einige Eigenschaften des Materials sind in Tabelle 6 dargestellt.

Dichte	[g/cm ³]	2.1	Tabelle 6. Eigenschaften von Quarzglas
Elastizitätsmodul	[N/mm ²]	$\sim 6 \cdot 10^4$	
Druckfestigkeit	[N/mm ²]	~ 500	
Zugfestigkeit	[N/mm ²]	~ 40	
Ausdehnungskoeffizient (t=100°C)	[K ⁻¹]	$0.51 \cdot 10^{-6}$	
Wärmeleitfähigkeit (t=20°C)	[W/K·m]	1.1	
Spezifischer Widerstand (t=20°C)	[$\Omega \cdot \text{cm}$]	$3.2 \cdot 10^{15}$	

Da das Material gegen Korrosion, hohe Temperaturen, Temperaturänderungen und elektrische Einflüsse weitgehend resistent ist, ist es in idealer Weise für die LITT-Anwendung geeignet. Rohre ab 5 mm Außendurchmesser werden in einem elektrischen Ziehverfahren hergestellt. Die Glätte der Oberflächen und die vom Ziehen verfeinerte Struktur des Materials selbst (die Gasbläschen werden langgezogen) erzeugen eine gewisse silbrig-weiße Transparenz. Für die Herstellung der Volumenstreuer wurde eine Quarzglas kapillare benutzt, die unter heißer Flamme auf einen Durchmesser von 2 mm gezogen wurde. Durch diesen Prozeß können die Gaseinschlüsse zum Teil entweichen und das Material hellt sich

¹⁶ Wesentlich problematischer stellte sich die Faserkoppelung bei der Multifaser-Einheit dar (vgl. Kap. 6.1.1, S. 62).

ein wenig auf. Bei noch höheren Temperaturen wandelt sich das amorphe Gefüge in eine kristalline Struktur (Cristobalit) um. Die letzten 20 mm dieses Röhrchens wurden zusammengeschmolzen, so daß ein solider Zylinder als Streukörper entstand. In die verbleibende Öffnung am andere Ende des Röhrchens wurde die Lichtfaser so weit hineingeschoben und daran festgeklebt, daß deren Ende unmittelbar am Streukörper anschloß. Damit sollten Streuverluste und Erwärmung an dieser Grenzschicht vermieden werden.

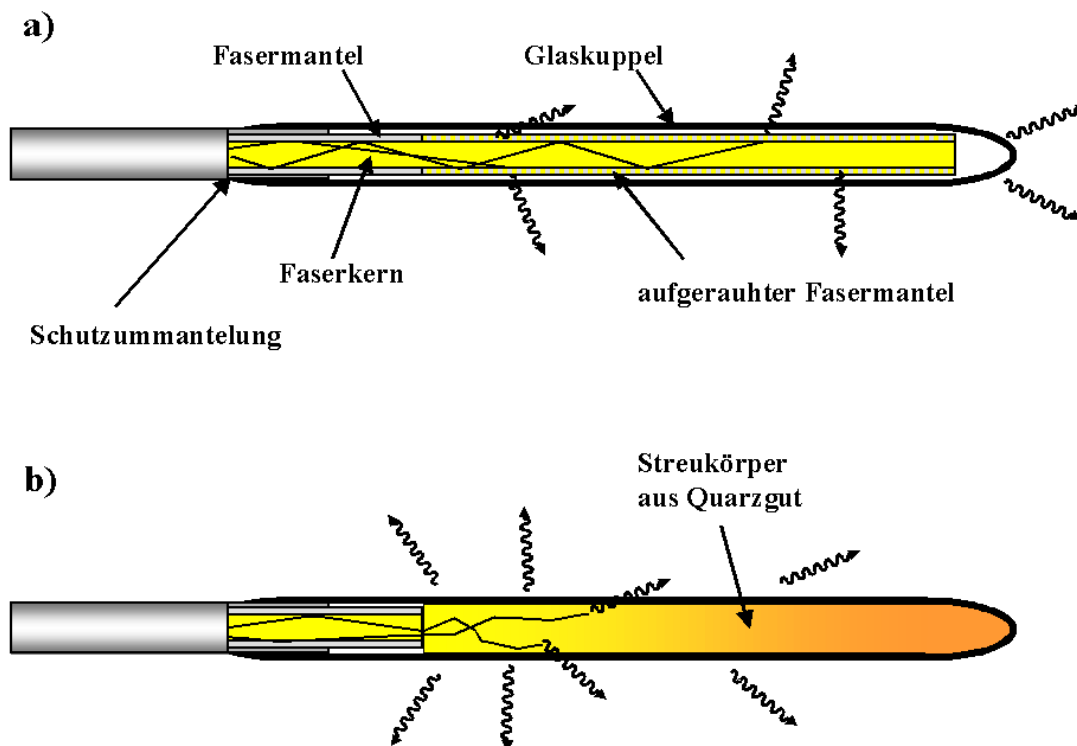


Abb. 16. Schematischer Aufbau und Prinzip der Streuung im Fall des Oberflächenstreuers (a) und des Volumenstreuers (b)

Abbildung 16b zeigt den Aufbau dieses Applikators. Das aus der Faser austretende Licht dringt in den Streukörper ein und wird durch Brechung und Reflexion an den Grenzschichten der eingeschlossenen Gasbläschen mehrfach gestreut. Auf diese Weise tritt das Licht diffus und nahezu homogen aus dem Streukörper heraus (siehe Abb. 17). Abgesehen von einer leichten Absorption durch die Metalloxidspuren im Material und von der geringfügigen Rückstreuung des Laserlichts in die Faser wird die gesamte eingekoppelte Laserleistung vom Diffusor abgestrahlt. Das in Abb. 16a dargestellte Prinzip der handelsüblichen LITT-Diffusoren basiert hingegen auf einer Oberflächenstreuung. Hierzu wird die den Faserkern umgebende lichtleitende Schicht am Faserende chemisch oder mechanisch aufge-

raucht. Dadurch wird die Bedingung der Totalreflexion verletzt und das Laserlicht kann diffus aus der Faser austreten.

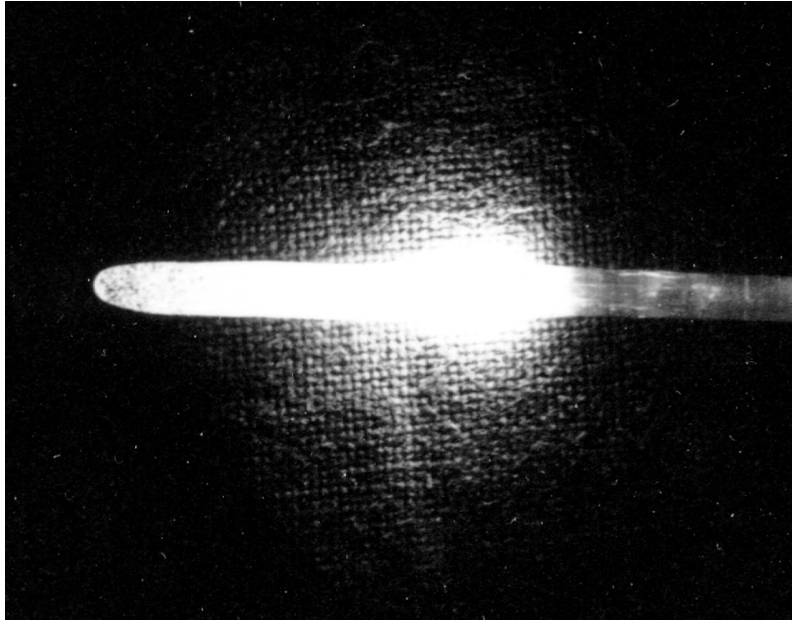


Abb. 17. Lichtstreuung beim Quarzglasapplikator

4.1.3 Intern gekühlter Applikator

Da die Kühlflüssigkeit bei diesem Applikator intern zirkulieren sollte, sind die Abmessungen dieses Typs auch dementsprechend größer. Abb. 18 zeigt den schematischen Aufbau dieses Applikators: In ein Quarzglasröhrchen mit einem Außendurchmesser von 4 mm wurde ein Block aus Quarzglas eingeschlossen. Es wurden zwei Prototypen dieses Streukörpers mit unterschiedlichen Längen (12 mm und 25 mm) hergestellt. In das Außenröhrchen wurde eine auf einen Durchmesser von 2 mm gezogene Quarzglas Kapillare eingeklebt, in welche wiederum die Lichtfaser (siehe oben) befestigt wurde. Die Faser liegt mit ihrem distalen Ende direkt an dem Streukörper an. Der Innendurchmesser von 1,3 mm läßt noch eine hohe Durchflußrate der Kühlflüssigkeit zu, gleichzeitig blieb der gesamte Applikator doch recht dünn¹⁷. Die Kühlflüssigkeit (Wasser oder isotonische Kochsalzlösung) kann entlang der Faser bis zum Streukörper, und zwischen Außen- und Innenröhrchen wieder zurückfließen. Die Kühlung erfolgt somit an der Stelle des Applikators, an der sich der Streukörper am stärksten erwärmt.

¹⁷ Es wurden zu Studienzwecken schon sehr viel dickere Applikatoren entwickelt [Ort], allerdings gelten Durchmesser bis 10 mm noch als „minimal-invasiv“.

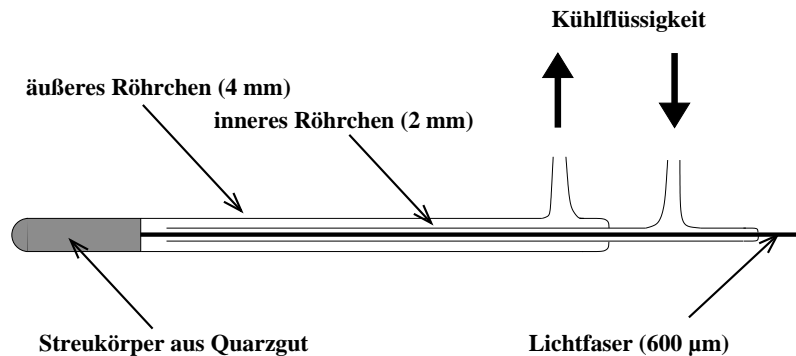


Abb. 18. Schematischer Aufbau des gekühlten Quarzglasapplikators

4.2 Vergleich der Abstrahlcharakteristiken

In sämtlichen Experimenten und Gewebestudien wurde in diesem Projekt der Nd:YAG-Laser mit einer Wellenlänge von $\lambda = 1064 \text{ nm}$ verwendet (medilas 4060N, DORNIER MEDIZINTECHNIK). Dieser Laser ist für den Einsatz im OP-Bereich vorgesehen, wobei die Leistung über Lichtfasern ($400 \text{ }\mu\text{m}$, $600 \text{ }\mu\text{m}$) zum Operationsherd übertragen wird (Abb. 6). Die Ausgangsleistung ist schrittweise von 1 - 55 W regelbar und kann mit einem internen Leistungsmeßgerät kalibriert werden. Der Laser arbeitet aus Sicherheitsgründen nur, wenn der Pilotlaser im sichtbaren Bereich (Helium-Neon-Laser, 633 nm) eingeschaltet ist und wenn der Fußschalter betätigt wird. Der Nd:YAG-Kristall wird mit einer Krypton-Dauerstrichlampe gepumpt und mit einem internen Wasserkreislauf gekühlt.

Im Normalfall wurden die Ausgangleistungen mit einem externen Leistungsmeßgerät überprüft. Dies geschah für bare-fibers mit einem Thermopile¹⁸. Aufgrund der Abstrahlungscharakteristik wurde im Fall der Streulichtapplikatoren hingegen die Meßeinheit MY TEST der Firma HÜTTINGER MEDIZINTECHNIK verwendet. Das Prinzip dieses Leistungsmeßgerätes beruht auf dem in Abb. 5 dargestellten, sphärisch-integrierenden Verfahren: Die in eine hochreflektierende Kugel eintretende Laserstrahlung gelangt letztendlich auf die Detektorfläche eines thermischen Lichtsensors. Die dabei entstehenden Leistungsverluste müssen durch eine Eichung berücksichtigt werden. Wird der Applikator vollständig in den Meßempfänger eingeführt, kann die total abgestrahlte Leistung gemessen werden.

Für die selbst gefertigten Streuapplikatoren wurde durch die Messung der abgestrahlten Leistung der Faser mit und ohne Applikator das Absorptionsverhalten der Volumestreuer bestimmt. Die Transmission der Quarzglas-Diffusoren mit einem Durchmesser von 2 mm betrug 80% . Da bei den industriell gefertigten LITT-Lichtleitern die Applikatoren nicht von der Faser entfernt werden konnten, wurde die Transmission zum Vergleich abgeschätzt: Die abgestrahlte Leistung der Volumestreuer war 86% desjenigen Wertes, der bei den Oberflächenstreuern der Firma SHARPLAN gemessen wurde. Bei gleicher Einkoppelleistung in die Lichtleiter und unter der Annahme einer vergleichbaren Lichttex-

¹⁸ Power-meter mit flacher Detektorfläche und thermischem Sensor (Thermospannungssensor) der Firma LASERCOMPONENTS.

APPLIKATORENTWICKLUNGEN

tinktion innerhalb der beiden Fasertypen beträgt die Transmission der SHARPLAN LITT-Applikatoren also etwa 93%. Das Ergebnis überrascht nicht, da bei den Oberflächenstreuern gemäß der dünneren streuenden Schicht eine geringere Absorption zu erwarten war. Die längeren Photonenpfade innerhalb der Volumenstreuer (bis zum Austritt aus dem Quarzblock) bedeuten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Photonenabsorption, die vor allem an Spuren von Metalloxiden im Applikatormaterial erfolgt.

Um die Streueffizienz der Applikatorsysteme zu vergleichen, wurde die Abstrahlcharakteristik der verschiedenen Typen bestimmt. Dazu wurden die Fasern in die sphärisch-integrierende Meßapparatur eingebracht und die abgestrahlte Leistung unter sukzessivem Herausziehen in Schritten von 1 mm gemessen. Aus der sich so ergebenden Meßkurve kann durch Differentiation das Emissionsprofil der Applikatoren gewonnen werden. Die Messungen wurden an 10 Quarzgutapplikatoren (Durchmesser 2 mm), 2 gekühlten Quarzgutapplikatoren (Durchmesser 4 mm), 4 SHARPLAN-Applikatoren und 2 DORNIER-Applikatoren bei einer eingekoppelten Laserleistung von 10 ± 0.1 W durchgeführt. Die abgestrahlten Leistungen variieren den unterschiedlichen Extinktionen der einzelnen Applikator Typen entsprechend.

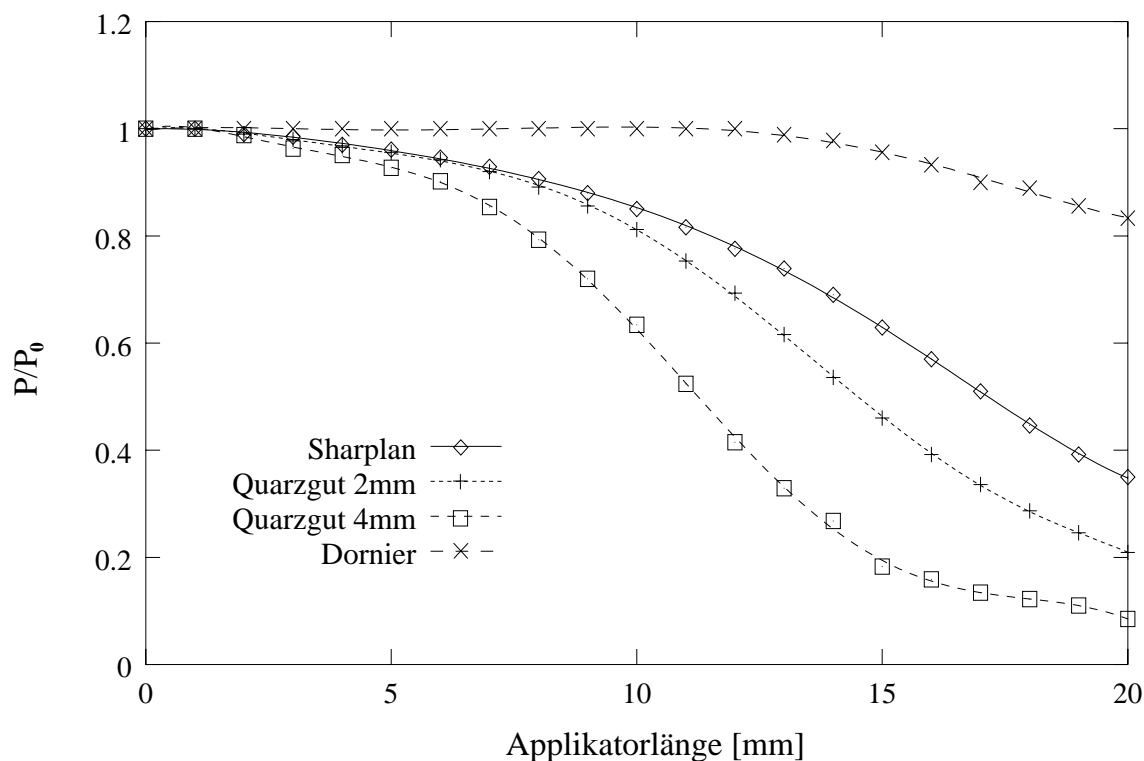
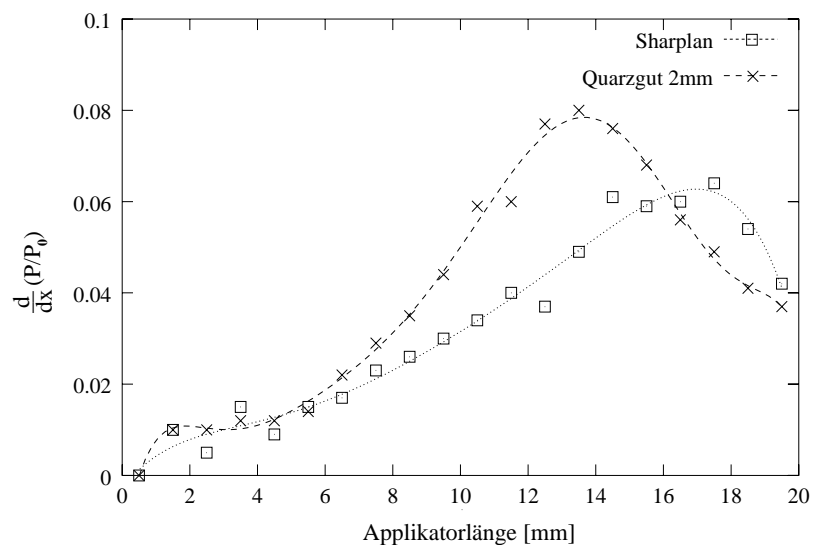


Abb. 19. Vergleich der abgestrahlten, normierten Leistung verschiedener Applikatorsysteme in Abhängigkeit ihrer Lokalisation in einem sphärisch-integrierenden Leistungsmeßgerät. (Die Position „0 mm“ bedeutet, daß der Applikator vollständig in den Meßempfänger eingeschoben ist.) Gezeigt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen einer Reihe von Einzelmessungen (siehe Text) und die durch polynomiale Regression erhaltenen Ausgleichskurven.

Abbildung 19 zeigt die normierten Leistungsmeßwerte als Funktion der Applikatorposition in der Meßeinheit. Nach dem vollständigen Herausziehen der untersuchten Streuapplikatoren um ihre aktive Länge (20 mm) wird nur noch der Teil der Leistung detektiert, der in axialer Richtung emittiert wird. Dieser Wert charakterisiert die Effektivität der Streuung, da er den Anteil derjenigen Photonen wiedergibt, welche die Applikatorspitze noch erreichen. Man kann erkennen, daß dieser Wert bei den Volumenstreuern (\varnothing 2 mm) deutlich niedriger ist (21%) als bei den bezüglich der aktiven Emissionsfläche gleich großen Oberflächenstreuern der Firma SHARPLAN (35%). Das bedeutet, daß bei den Quarzgutapplikatoren im Vergleich mehr Photonen durch Seitwärtsstreuung aus dem Diffusor entweichen. (Das unterschiedliche Absorptionsverhalten ist durch die Normierung berücksichtigt.) Dies ist der Grund, warum die Streueigenschaften des Volumenstreuers viel besser als die einer streuenden Fläche sind. Aufgrund des größeren Volumens des gekühlten Applikators (\varnothing 4 mm) ist die Streuung hier besonders effektiv. Wie aus Abb. 19 weiterhin zu erkennen ist, liegt der entsprechende Wert der axialen Emission bei dem DORNIER-Applikator mit 83% besonders hoch, da es sich bei diesem Typ nicht um einen richtigen Streuapplikator handelt (siehe Abb. 10, S. 25).

Abb. 20. Emissionsprofil der Volumenstreuer (Quarzgut) und der Oberflächenstreuer (SHARPLAN). Gezeigt werden die Mittelwerte von 10 bzw. 4 Einzelmessungen. Die Intensitäten sind durch Differenzbildung der Meßwerte aus Abb. 19 gewonnen worden.



In Abb. 20 sind die Differenzwerte der Leistungsmessung als Emissionsprofil für den Volumenstreuer und den Oberflächenstreuer aufgetragen. Wie aus der Abbildung hervorgeht, liegt das Maximum der Regressionskurve – die maximale radial emittierte Leistung – im Fall des Quarzgutstreuers vergleichsweise näher zum Applikatorzentrum, im Einklang mit dem oben beschriebenen Ergebnis der effektiveren Streuung. Das ideale Profil wäre genau symmetrisch zur Applikatormitte, weil dann eine sehr gleichmäßige Bestrahlung von Gewebe möglich wäre.

Die in den Applikator eingekoppelte Leistung muß hoch genug sein, um eine großvolumige Koagulation zu ermöglichen, aber immer noch so klein, daß die Karbonisation von Gewebe verhindert wird. Durch unregelmäßige Strahlprofile bedingte überhöhte lokale Leistungs-

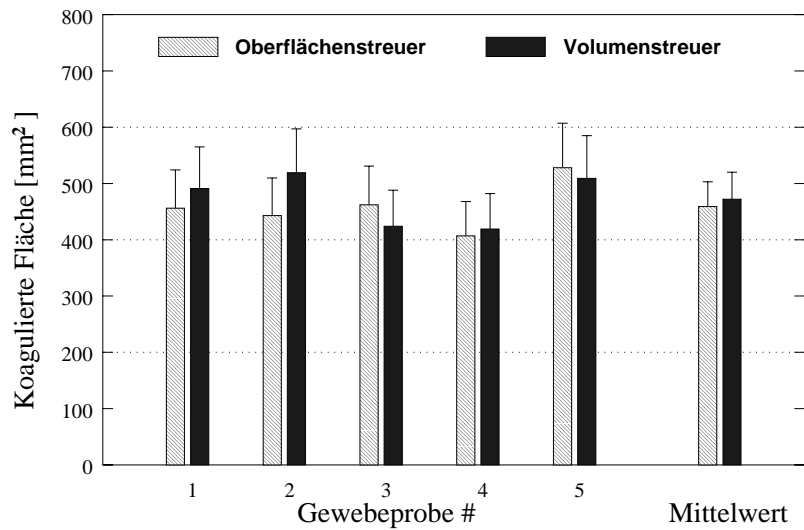
dichten führen viel schneller zur Verbrennung des am Applikator anliegenden Gewebes. Insgesamt ergibt sich folgendes Bild: Die Volumenstreuer aus Quarzglas streuen das Licht sehr viel effizienter als die Oberflächenstreuer mit denselben Abmessungen. Der Anteil der axial aus der Applikatorspitze austretenden Leistung ist deutlich geringer und das Emissionsprofil insgesamt homogener. Aus den Standardabweichungen der Abb. 19 ist ersichtlich, daß die Abstrahlcharakteristik bei der Fertigung der Quarzglasstreuer reproduziert werden kann und die Varianz ($\leq 18\%$) in der Größenordnung der konventionellen Applikatoren liegt. Die Volumenstreuer absorbieren das eingekoppelte Licht aber auch stärker und erzeugen durch die dadurch entstehende Eigenerwärmung beim Kontakt mit Gewebe höhere Temperaturen (s.u.).

4.3 Gewebeexperimente mit Quarzglasapplikatoren

Die Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Quarzglasapplikatoren bezüglich der Größe der induzierten Koagulationsnekrosen erfolgte anhand einer *in vitro* - Gewebestudie an Muskelgewebe des Hausschweins. Um auch die Effizienz der Volumenstreuer zu prüfen, wurden die Experimente mit konventionellen LITT-Applikatoren unter denselben Bestrahlungsbedingungen wiederholt. Die Gewebeprobe wurde in versiegelten Plastikhüllen in einem Wasserbad auf Raumtemperatur gebracht. Bei jedem Experiment wurden die Applikatoren auf die flache Oberfläche einer Gewebeschicht gelegt und diese mit einer zweiten Schicht bedeckt. Die Laserleistung betrug 11 ± 0.5 W, die Bestrahlungsdauer 7 min. Die resultierenden Läsionen sind entsprechend der Applikatorgeometrie von nahezu ellipsoidaler Gestalt. Infolgedessen sind nach Beendigung der Bestrahlung die Koagulationsnekrosen beim Aufklappen der Fleischschichten als elliptische, weißlich gefärbte Zonen auf der Gewebeoberfläche zu erkennen (siehe z.B. Abb. 8b). Die Fläche dieser Ellipsen konnte durch Ausmessen berechnet und zum Vergleich der Applikatorsysteme herangezogen werden. Die Ergebnisse von jeweils fünf Experimenten zu jedem Applikatortyp sind in Abb. 21 gezeigt.

Da der Übergang von nicht-koagulierte zu koaguliertem Gewebe recht diffus ist und der Rand der Koagulationszonen sich nicht immer ganz klar abzeichnete, konnten die Flächen der Läsionen nur mit einer Genauigkeit von 15% bestimmt werden. Die Standardabweichungen der Mittelwerte (Abb. 21 rechts) sind die Folge der intraindividuellen Gewebehomogenitäten und Applikator-Emissionsprofile. Der relative Fehler ist ein Maß für die Reproduzierbarkeit der Läsionsgröße und beträgt für beide Applikatortypen 10%. Die Mittelwerte der Diffusoren unterscheiden sich kaum voneinander. Das bedeutet, daß die eingekoppelte Energie in beiden Fällen in die gleiche Wärmeenergie im Gewebe umgesetzt worden ist. Da bei angeglicherer Einkopplungsleistung in die Lichtleiter, die abgestrahlte Leistung der Applikatortypen nicht dieselbe ist (s.o.), wurde in weiteren Experimenten versucht, die Absorption der Volumenstreuer durch eine höhere Laserleistung zu kompensieren und durch die besseren Streueigenschaften auch größere Schädigungszonen zu erreichen. Da dann jedoch die Lichtabsorption des Volumenstreuermaterials eine noch stärkere Eigenerwärmung des Applikators zur Folge hat, führte dies sehr schnell zu Karbonisation bei

Abb. 21. Größe der Koagulationszonen, die mit Volumenstreuern (Quarzugut) und Oberflächenstreuern (SHARPLAN) erzeugt wurden. Die Ungenauigkeiten, die beim Ausmessen der Läsionen entstehen, sind als Fehlerbalken mit-eingezeichnet. Rechts sind zusätzlich die Mittelwerte und Standardabweichungen der Einzelmessungen dargestellt.



der Gewebebestrahlung. Die Effizienz bezüglich der Läsionsgröße konnte mit den neu entwickelten Volumenstreuern nicht gegenüber den konventionellen LITT-Streuapplikatoren gesteigert werden.

4.4 Gewebeexperimente mit gekühltem Applikator

Mit dem gekühlten Applikatorsystem sollte geprüft werden, ob durch die Zirkulation einer Kühlflüssigkeit eine Vergrößerung der Schädigungszone möglich ist mit der Nebenbedingung, daß im behandelten Zielvolumen ein bestimmter Temperaturwert nicht überschritten werden darf (vgl. Abb. 7). Dabei muß berücksichtigt werden, daß die resultierenden Koagulationsnekrosen durch die Abmessungen des gekühlten Applikators größer sind als bei den dünneren Standardapplikatoren. Als Schwellwert bietet sich diejenige Temperatur an, ab der das Gewebe karbonisiert wird. Der experimentelle Aufbau der hierzu durchgeführten Gewebeexperimente ist in Abb. 22 wiedergegeben. Die Meßapparatur wurde um eine Infusionspumpe und ein Thermometer (Thermospannungsmessgerät) erweitert. Mit dem Infusomaten konnte Wasser, das zuvor auf Raumtempe-

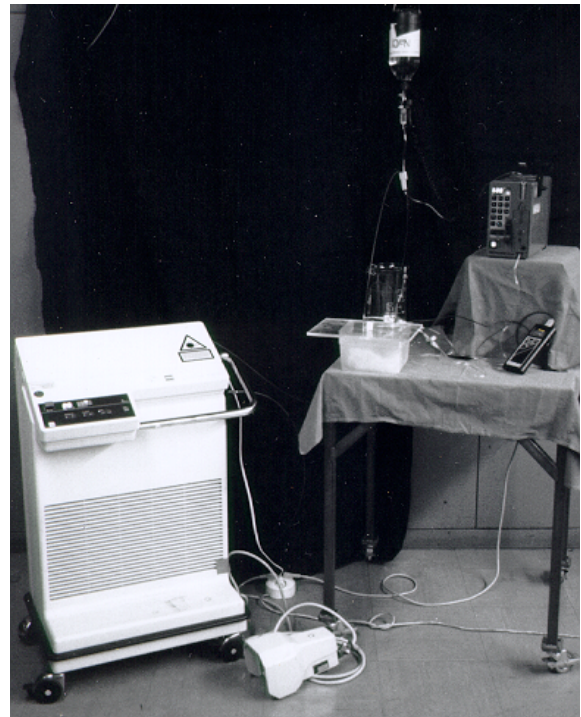


Abb. 22. Experimenteller Aufbau bei der Messung mit gekühltem Applikator

APPLIKATORENTWICKLUNGEN

ratur gebracht wurde mit einer Durchflußrate von 33 ml/min durch das Applikatorsystem befördert werden. Im radialen Abstand von 8 mm zum Applikator wurde mit dem Thermistor zusätzlich die Temperaturentwicklung kontrolliert. Ansonsten wurde mit dem Gewebe (Muskel) wie im vorigen Abschnitt beschrieben verfahren.

Bei einer festen Bestrahlungszeit von 10 min wurde die Laserleistung allmählich erhöht. Daraufhin wurden gezielt einige Messungen bei bestimmten Leistungswerten ohne Zirkulation der Kühlflüssigkeit wiederholt. Schließlich wurde eine Vergleichsmessung mit dem Standardapplikator der Firma SHARPLAN durchgeführt. In den Abbildungen 23a und 23b sind die resultierenden Koagulationsnekrosen bei einer Bestrahlung mit und ohne Kühlung zu sehen. Die Schädigungszone ist entsprechend den Applikatorabmessungen (Durchmesser 4 mm, Länge des Streukörpers 12 mm) beinahe zu einer Kreisfläche entartet. Die Kühlung bewirkt bei nicht zu hohen Leistungen eine geringfügige Eindellung der Läsion (Pfeil) und insgesamt bei gleichen Leistungen eine kleinere Schädigungszone.

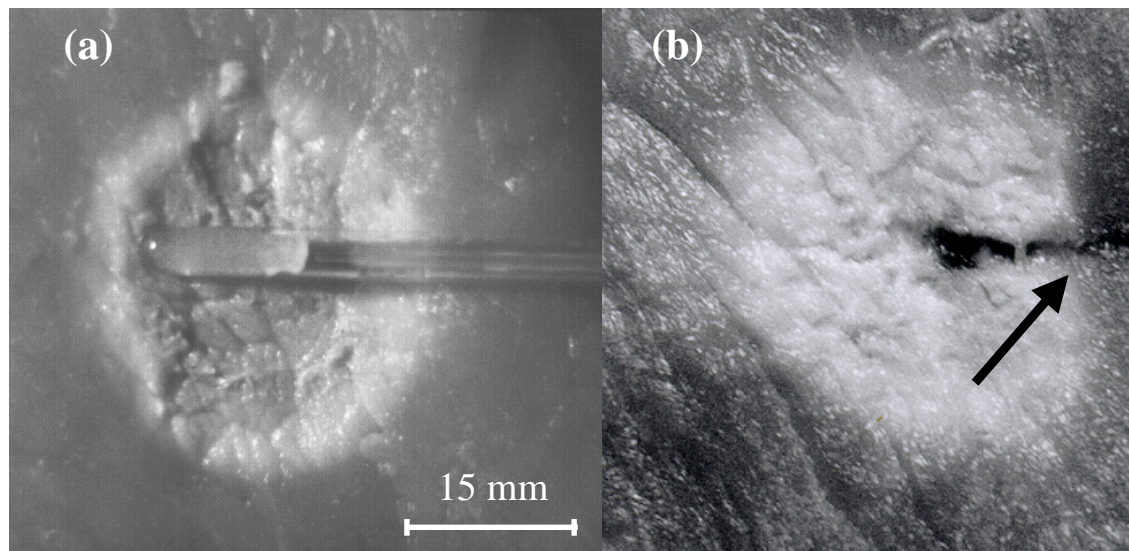


Abb. 23. Koagulationszonen in Muskelgewebe (Schwein) mit gekühltem Applikator: (a) bei einer Leistung von 13 W und ohne Zirkulation der Kühlflüssigkeit; (b) bei einer Leistung von 15 W und mit Zirkulation. Der Pfeil markiert die Stelle, an dem durch das Auftreffen der Kühlflüssigkeit auf den Applikator-Streukörper eine kleine Einbuchtung der Läsion entstanden ist. Die Bestrahlungsdauer betrug in beiden Fällen 10 min.

Für die Auswertung wurde nicht die meßbare Fläche der Nekrose sondern das abgeschätzte Koagulationsvolumen herangezogen: Unter der Voraussetzung, daß das Gewebe sehr homogen ist (trifft für das hier verwendete Muskelfleisch zu) und mit Berücksichtigung der Applikatorgeometrie kann eine isotrope Lichtausbreitung im Gewebe angenommen werden. Die Nekrose sollte folglich die Gestalt eines rotationssymmetrischen Ellipsoids haben, wobei zwei Hauptachsen die selbe Länge aufweisen. Eine dieser Achsen (b) ist auch in den

elliptischen koagulierten Flächen sichtbar ($F \simeq a \cdot b$), so daß sich das Volumen der induzierten Läsion aus $V \simeq a \cdot b^2$ berechnen läßt.

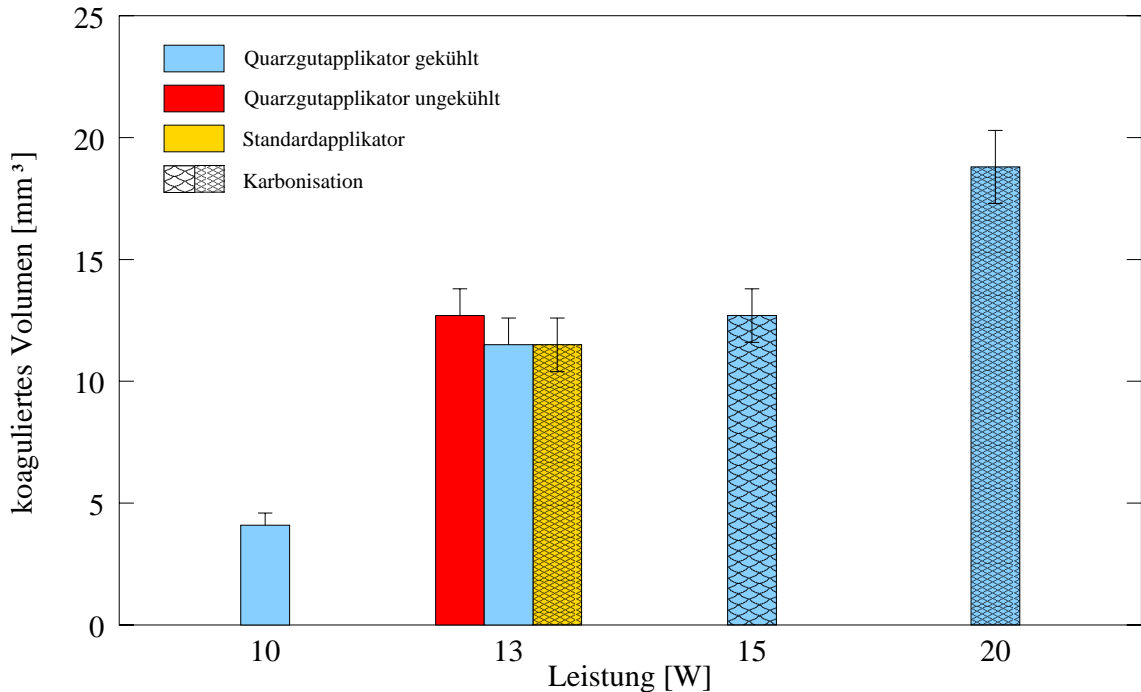


Abb. 24. Abhängigkeit der durch das gekühlte Applikatorsystem induzierten Koagulationsvolumina in Muskelgewebe von der Laserleistung. Zum Vergleich sind bei einer Leistung von 13 W die Schädigungszone ohne Kühlung und diejenige des konventionellen Standardapplikators (SHARPLAN) eingezeichnet. Das Auftreten einer mehr oder minder starken Karbonisation ist durch die Schraffur gekennzeichnet. Alle Experimente erfolgten mit einer Expositionsdauer von 10 min.

Die Ergebnisse sind in Abb. 24 dargestellt. Bei einer Leistung von 15 W trat auch trotz Kühlung eine leichte Karbonisation des am Applikator anliegenden Gewebes auf (vgl. Abb. 23b). Diese war bei der Einkoppelung einer noch höheren Leistung (20 W) sehr stark ausgeprägt. Der Vergleich bei einer Laserleistung von 13 W zeigt, daß die im Gewebe entstehende Wärme teilweise mit Hilfe der Kühlflüssigkeit wieder abgeführt werden kann. Das entsprechende Koagulationsvolumen ist nämlich bei Ausschalten der Kühlung deutlich größer. Mit dem Standardapplikator läßt sich zwar eine gleich große Schädigungszone wie bei der mit Kühlung induzierten Läsion erzeugen, allerdings treten bei diesen Bestrahlungsparametern dann schon sehr starke Karbonisationseffekte auf. Wie bereits oben erwähnt ist der Durchmesser des Oberflächenstreuers allerdings deutlich kleiner. Der Vergleich der Nekrosegrößen bei 13 W (ohne Kühlung) und bei 15 W (mit Kühlung) macht schließlich deutlich, daß das angestrebte Ziel der Effektivitätssteigerung mit dem gekühlten Quarzgutapplikator nicht erreicht werden konnte: Zwar erlaubt die Kühlung das Einkoppeln einer höheren Leistung, ohne die Faserspitze zu zerstören und zunächst auch ohne eine Verbrennung des Gewebes zu induzieren. Setzt die Karbonisation dann aber trotz

Kühlung ein, so ist das resultierende Koagulationsvolumen nicht größer als im Fall ohne Applikator Kühlung bei geringerer Leistung.

4.5 Diskussion

Die hier vorgestellten Volumenstreuer aus Quarzglas ermöglichen eine sehr gleichmäßige Lichtemission und damit gegenüber den handelsüblichen Oberflächenstreuern mit vergleichbaren Abmessungen eine Verringerung der Leistungsdichte an der Applikatoroberfläche. Gleichzeitig weisen sie auch eine innere Lichtabsorption auf, so daß die erhoffte Wirkung, nämlich die signifikante Steigerung der Effizienz ausblieb. Die Stärke der Absorption ist jedoch von der Materialbearbeitung bei der Herstellung der Streuapplikatoren abhängig. Möglicherweise bewirkt eine gezielte weitere Erhitzung von Quarzglas eine noch stärkere Reduzierung der Gasbläschen. Dadurch würde auch die Anzahl der Mehrfachreflexionen reduziert und die Wahrscheinlichkeit der Lichtabsorption vermindert werden, was insgesamt eine höhere Transmission des Streukörpers zur Folge hätte. Die Läsionsgrößen waren in den Gewebestudien vergleichbar mit denjenigen, die mit konventionellen Applikatoren induziert wurden. Ein wesentlicher Vorteil bei der Verwendung von Quarzglas ist die einfache und preiswerte Verarbeitung. Die aufwendige Bearbeitung des Lichtleiters durch Ätzen des licht-reflektierenden Fasermantels bleibt aus. Die Applikatoren lieferten in allen Experimenten reproduzierbare Ergebnisse und sind somit für die LITT in idealer Weise geeignet.

Werden die Abmessungen des Streukörpers wie bei der Konstruktion des gekühlten Applikators vergrößert, kann neben einer zusätzlichen Verbesserung der Streueigenschaften die aktive Fläche ausgedehnt werden. Die damit einhergehende Verringerung der Energieflußdichte erlaubt die Einkoppelung von höheren Laserleistungen und infolgedessen das Anwachsen der Schädigungszone. Allein der stärkere Durchmesser des Applikators bewirkt also eine Vergrößerung des Koagulationsvolumens. Insofern läßt sich hierbei von einer Effektivitätssteigerung sprechen. Die Konzeption der internen Kühlung brachte hingegen keinen weiteren Vorteil bezüglich der Verbesserung der Effizienz. Das Prinzip der externen Kühlung von Standardapplikatoren, das bereits in klinischen Anwendungen der LITT eingesetzt wird, wäre auch auf die Quarzglasapplikatoren anwendbar. Der Streukörper sollte dann von der Kühlflüssigkeit ganz umspült werden, so daß ein effektiverer Abtransport der unmittelbar an der Applikatoroberfläche entstehenden Wärme zu erwarten ist. Letztendlich wird die Steigerung der Effizienz und die Vergrößerung der Koagulationsvolumina besser durch die gleichzeitige Anwendung von mehreren Fasern erzielt werden (siehe Kap. 6). Die Verwendung von Quarzglas-Volumenstreuern als LITT-Applikatoren ist dennoch aufgrund der genannten Vorteile als echte Alternative zu den bisher verfügbaren Standardapplikatoren anzusehen.



5 Therapiekontrolle

Ohne eine zuverlässige Kontrolle der Thermotheapie ist die Anpassung an vorgegebene Planungszielvolumina nicht möglich. Die Therapieeinheit muß deshalb ein geeignetes Verfahren beinhalten, das eine dreidimensionale, nicht-invasive Temperaturüberwachung mit hoher Ortsauflösung zuläßt. Da die am Deutschen Krebsforschungszentrum entwickelte Magnet-Resonanz-Thermometrie zusätzlich ein quantitatives Monitoring in Echtzeit ermöglicht, wurde eine Studie durchgeführt, in der die Verwendbarkeit dieser Methode in der LITT untersucht wurde. Das Verfahren basiert auf der Bestimmung der sogenannten T_1 -Relaxationszeit mit Hilfe einer speziellen Bildgebungstechnik (Saturation-Recovery-TurboFLASH - Sequenz). Eine herkömmliche Temperaturbestimmung auf Basis der longitudinalen Relaxationszeit T_1 benötigt eine Zeitauflösung im Bereich mehrerer Minuten. Damit wird die Erfassung dynamischer Temperaturprozesse, wie sie vor allem bei Laseranwendungen auftreten, unmöglich. Deshalb wurde ein neuer Ansatz entwickelt, der eine Zeitauflösung im Sekundenbereich gewährleistet. Insgesamt ist die Zeitauflösung des Verfahrens im wesentlichen durch die Meßdauer eines Einzelbildes bestimmt. Bei einer Akquisition beträgt die gesamte Meßzeit pro SRTF-Aufnahme ca. 3 s. Die ausgezeichnete Zeitauflösung des vorgestellten Ansatzes beruht darauf, daß während der Therapie keine aufwendigen T_1 -Messungen vorgenommen werden müssen. Die Bestimmung der dafür notwendigen gewebespezifischen Kalibrationskurven erfolgt in separaten Messungen. Die Meßreihen zur LITT unter Anwendung dieses Verfahren ergaben eine sehr gute Übereinstimmung der MR-Werte mit dem makroskopischen Gewebedefekt und den Referenztemperaturen, die während des Monitorings mit einem mehrkanaligen faser-optischen Thermometer bestimmt wurden. Daraufhin wurde das Verfahren für die Multifaser-Applikationen, die in Kapitel 6 vorgestellt werden, eingesetzt.

5.1 Prinzip der MR-Thermometrie

Da eine ausführliche Beschreibung der MR-Thermometrie den Rahmen dieser Dissertation in Hinblick auf Thema und Umfang sprengen würde, sollen hier nur die Grundzüge des Verfahrens wiedergegeben werden. Ausführliche Darstellungen können in den Dissertationen von C. Bohris und B. Stepanow gefunden werden [Stp95, Boh99a].

5.1.1 Die Magnet-Resonanz-Tomographie

Die Magnet-Resonanz-Tomographie ist eines der wichtigsten bildgebenden Verfahren der klinischen Diagnostik. Die MRT beruht auf dem Phänomen des Eigendrehimpulses der Atomkerne (Kernspin). Zur Durchführung des MR-Experiments wird die zu untersuchende Probe (respektive der Patient) in ein sehr starkes, statisches Feld eines Permanentmagneten gebracht (typischer Weise ca. 1 Tesla). Dies führt zu einer meßbaren Magnetisierung durch Ausrichtung der magnetischen Momente der Kerne. Über ein HF-Sende-Empfangssystem wird dem Grundfeld kurzzeitig ein elektromagnetisches Hochfrequenzfeld überlagert, das für eine Umorientierung der magnetischen Momente in der Probe sorgt. Je nach Pulsdauer des HF-Feldes wird die Magnetisierung der Probe unterschiedlich stark beeinträchtigt – mit 90° , 180° oder Kleinwinkel Anregung werden unterschiedlich lange Einwirkzeiten des HF-Feldes bezeichnet. Das Ausdrücken der Zeiten durch Winkel beruht darauf, daß durch das Grundmagnetfeld eine Richtung für den Gleichgewichtszustand ausgezeichnet ist. In der semiklassischen Beschreibung wirkt das HF-Feld so lange, daß die in dieser Richtung („z-Richtung“) zu Anfang vorhandene (longitudinale) Magnetisierung um einen bestimmten Winkel „umgeklappt“ wird, bei einem 90° Puls also beispielsweise in die Transversalebene (Quer- oder transversale Magnetisierung).

Die Frequenz des HF-Feldes wird im Normalfall auf die Resonanzfrequenz (Larmorfrequenz) von Protonen abgestimmt, da diese im menschlichen Körper sehr häufig auftreten. Nach Beendigung dieser Anregung induziert die Magnetisierung ihrerseits eine schwache Wechselspannung in der Empfangsspule, die i.a. mit der Sendespule identisch ist. Das gemessene Signal oszilliert mit der Resonanzfrequenz der angeregten Kerne und weist ein charakteristisches Abklingverhalten auf.

Entscheidend für die Gewebedifferenzierung ist die Tatsache, daß die Kernspins untereinander und mit ihrer Umgebung wechselwirken. Nach einer HF-Anregung geht das Spinsystem wieder in den thermischen Gleichgewichtszustand über. Diese Relaxationsprozesse lassen sich durch die *Bloch'schen Gleichungen* beschreiben. Die darin auftretenden Zeitkonstanten T_1 und T_2 charakterisieren den Wiederaufbau und den Zerfall der longitudinalen bzw. der transversalen Magnetisierung der Probe. Die starke Gewebeabhängigkeit der Relaxationszeiten erklärt den ausgezeichneten Gewebekontrast der MR-Bilder, auch für den Fall daß sich die Protonendichten der abgebildeten Gewebe nur geringfügig unterscheiden.

Um Schnittbilder einer Probe zu rekonstruieren, wird ein orts aufgelöstes Meßsignal benötigt. Dies gelingt dadurch, daß man dem homogenen Grundfeld entsprechend den Raumdimensionen drei magnetische Gradientenfelder überlagert. Diese dienen der selektiven Anregung der Kernspins in einer ausgewählten Schicht des Meßobjekts (z-Koordinate) und der Ortskodierung innerhalb dieser Schicht (x-y-Koordinaten). Aus den Meßdaten können dann durch 2D- oder 3D-Fourier-Methoden die MR-Bilder gewonnen werden.

In einem gepulsten MR-Experiment kann aus technischer Sicht immer nur das HF-Signal gemessen werden, das in der Empfangsspule induziert wird. Die verschiedenen Experimen-

te unterscheiden sich jedoch in der Art und Weise, wie das Spinsystem vor der Datenakquisition durch eine Folge von HF-Impulsen angeregt und präpariert wird. Eine definierte Abfolge von HF-Impulsen wird als *Impulssequenz* bezeichnet: „Spin-Echo-Sequenz“ (SE), „Inversion-Recovery-Sequenz“ (IR).

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl von Bildgebungssequenzen mit dem Ziel entwickelt, die Gewebedifferenzierung bei speziellen klinischen Fragestellungen zu optimieren und die Meßzeit zu verkürzen. Zu diesen gehören auch die FLASH (**F**ast **L**ow **A**ngle **S**hot) und die TurboFLASH-Sequenz, die auf dem Prinzip der Kleinwinkel Anregung beruhen. Hierbei wird die Aufnahmezeit durch die Reduktion der Sequenzwiederholzeit verkürzt. Typisch für diese Sequenzen ist die Ausbildung eines dynamischen Gleichgewichtszustandes nach einigen Sequenzdurchgängen (Steady-State-Längsmagnetisierung). Bei der **S**aturation **R**ecovery **T**urbo**F**LASH - Sequenz (SRTF) wird das Spinsystem vor der FLASH-Datenauslese durch Einstrahlen weiterer HF-Pulse geeignet präpariert. Danach folgt ein variables Zeitintervall T_{REC} („Recovery-Time“), in der sich die Längsmagnetisierung wieder aufbauen kann. Mit diesem Verfahren ist es möglich, bei sehr kurzen Repetitionszeiten T_1 -gewichtete Bilder mit ausreichendem Signal-Rausch-Verhältnis zu generieren.

5.1.2 Methode der Temperaturmessung

In dem hier benutzten Verfahren wurde die SRTF-Sequenz zur Thermometrie verwendet. Die Methode beruht auf der Temperaturabhängigkeit der T_1 -Zeit und der Gleichgewichtsmagnetisierung. Außer dem hier vorgestellten T_1 -Verfahren lassen sich noch weitere physikalische Parameter für die Temperaturmessung ausnutzen, so z.B. die Protonenresonanzfrequenz (PRF) und die Diffusionskonstante. Für die Signalamplitude der SRTF-Sequenz ergibt sich bei der Ausgangstemperatur Θ_0 unter der Annahme einer hinreichend großen Magnetisierung zu Beginn der FLASH-Auslese [Boh99b]:

$$S(\Theta_0) = S_\infty(\Theta_0) \left[1 - e^{-T_{REC}/T_1(\Theta_0)} \right] \quad . \quad (40)$$

Im Term $S_\infty(\Theta_0)$ ist die Gleichgewichtsmagnetisierung enthalten, die nach dem *Curie'schen Gesetz* umgekehrt proportional zur Temperatur ist¹⁹. Somit gilt für eine Temperaturerhöhung $\Delta\Theta$:

$$S_\infty(\Theta_0 + \Delta\Theta) = \frac{S_\infty(\Theta_0)}{1 + \frac{\Delta\Theta}{\Theta_0}} \quad . \quad (41)$$

Nimmt man eine lineare Beziehung zwischen der T_1 -Zeit und der Temperatur Θ an

¹⁹ Der Index ∞ soll ausdrücken, daß nach hinreichend langer Zeit die Längsmagnetisierung wieder ihren Ausgangszustand erreicht hat \rightarrow Gleichgewichtszustand

$$T_1(\Theta_0 + \Delta\Theta) = T_1(\Theta_0) + m\Delta\Theta \quad , \quad (42)$$

dann ergibt sich für die Signalstärke:

$$S(\Theta_0 + \Delta\Theta) = S_\infty(\Theta_0) \cdot \frac{1}{1 + \frac{\Delta\Theta}{\Theta_0}} \cdot \frac{1 - \exp\left(-\frac{T_{REC}}{T_1(\Theta_0) + m\Delta\Theta}\right)}{1 - \exp\left(-\frac{T_{REC}}{T_1(\Theta_0)}\right)} \quad . \quad (43)$$

Die Recovery-Zeit T_{REC} wird für die individuellen Gewebetypen so gewählt, daß die Temperatursensitivität maximiert wird.

$T_1(\Theta_0)$ und $m = dT_1/d\Theta$ sind gewebeabhängige Parameter, die anhand von Kalibrationsmessungen bestimmt werden müssen.

Gemessen wird die Signalintensität während ($S(\Theta_0 + \Delta\Theta)$) und diejenige vor der Erwärmung ($S(\Theta_0)$, Referenzbild). Hiermit läßt sich die Temperaturerhöhung $\Delta\Theta$ aus Gleichung (43) mit iterativen Algorithmen berechnen. Da dies aber sehr zeitaufwendig ist, wurde von [Stp95] vorgeschlagen, die Gleichung durch ein Taylorpolynom 1. Ordnung zu nähern. Für die Temperaturerhöhungen, die bei der LITT auftreten sind jedoch die Abweichungen dieser Approximation von der iterativen Lösung nicht zu vernachlässigen. Auf der anderen Seite sollte in der klinischen Anwendung die Temperaturverteilung möglichst online überwacht werden, und somit müssen die Meßdaten unmittelbar nach ihrer Akquisition zu Verfügung stehen. Deswegen wurde von [Boh99a] das Temperatur-Überwachungsprogramm **CELSIUS** entwickelt, das eine schnelle Berechnung der Temperaturkarten anhand einer aus Gleichung (43) zuvor erstellten Temperaturtabelle ermöglicht. Die Rechenzeit pro Temperaturkarte beträgt 1 s bei einer Genauigkeit von 0.5°C, der Kopiervorgang der MRT-Bilder von dem Bilddatenspeicher des MR-Geräts auf den PC benötigt ebenfalls etwa eine Sekunde. Da die Akquisitionzeit der Bilder etwa 3 s beträgt, kann die Temperaturkontrolle nahezu in Echtzeit erfolgen.

Erst durch die Bestimmung der Regressionskoeffizienten der Gleichung (42) ist eine Temperatur*quantifizierung* möglich. Dazu müssen bei jedem Gewebetyp eine Reihe von SRTF-Bilder mit unterschiedlichem T_{REC} aufgenommen und die gemessenen Signalwerte mit einer Gleichung der Form (40) gefittet werden (20-24 Werte). Über die Fitparameter läßt sich so der Mittelwert von T_1 bestimmen. Wird das Experiment bei verschiedenen Temperaturen (10-40°C) durchgeführt, so erhält man T_1 als Funktion der Temperatur Θ und mit der Bedingung der Linearität die Werte $T_1(\Theta_0)$ und m . Die Kalibrierung erfolgte mit einem faser-optischen Thermometer (s.u.), da eine wechselseitige Beeinflussung des Thermometers mit den Feldern des MR-Gerätes vermieden werden mußte.

Die Kalibrationsmessungen bestätigen den linearen Zusammenhang der Gleichung (42), allerdings ist die Temperaturabhängigkeit in Lebergebe sehr schwach. Überdies liefern Experimente an menschlichen Probanden sehr stark abweichende Werte, so daß die Blutperfusion in der *in vivo* - Situation nicht vernachlässigt werden darf. Aufgrund des hohen

Zeitaufwands der Kalibrierung wurden für die Auswertung der MR-Thermometrie Erfahrungswerte für die Steigung m benutzt, so daß vor der eigentlichen Messung nur noch die Bestimmung der T_1 Zeit bei der Ausgangstemperatur notwendig war. Die bei diesem Verfahren entstehenden maximalen möglichen Temperaturabweichungen werden ausführlich in [Boh99a] diskutiert, die faser-optischen Kontrollmessungen während der LITT-Experimente rechtfertigen aber diese Vorgehensweise.

5.2 Experimenteller Aufbau

In erster Linie sollte mit der im folgenden beschriebenen Gewebestudie die Genauigkeit des MR-Verfahrens bezüglich Orts- und Zeitaufösung geprüft werden. Insbesondere im Hinblick auf die bei der LITT entstehenden hohen Temperaturen und den damit verbundenen irreversiblen Gewebeveränderungen mußte untersucht werden, ob die oben diskutierten Annahmen der zugrundeliegenden Theorie auch für diesen Temperaturbereich gelten. Infolgedessen wurden alle MR-Experimente mit Hilfe von (invasiven) faser-optischen Temperatursonden validiert. Mit dem verwendeten Temperaturmeßgerät (Luxtron 755, POLYTEC) können bis zu vier Temperaturen gleichzeitig mit einer Genauigkeit von $\pm 0.5^\circ\text{C}$ und einer räumlichen Auflösung von etwa 1 mm gemessen werden. Die an den distalen Faserenden lokalisierten Sensoren werden hierbei über die Faser mit UV-Licht einer Xe-Lampe ange-regt. Daraufhin sendet das Sensormaterial ein Fluoreszenzsignal mit temperaturabhängiger Zerfallskonstante aus, das ebenfalls über den Lichtleiter zurück zur Detektionseinheit übertragen wird. Abb. 25 zeigt die Sensoren im Vergleich zum LITT-Applikator.

Es wurde eine Reihe von 10 Experimenten an Muskelgewebe und 6 Experimenten an Lebergewebe des Hausschweins (schlachtfrisch) durchgeführt. Die Auswahl der Gewebetypen orientierte sich an den derzeitigen Indikationen der LITT (z.B. Behandlung von Gebärmutterleiomyomen oder Lebermetastasen). Um die Messungen besser standardisieren zu können, wurde in dieser Studie auf konventionelle

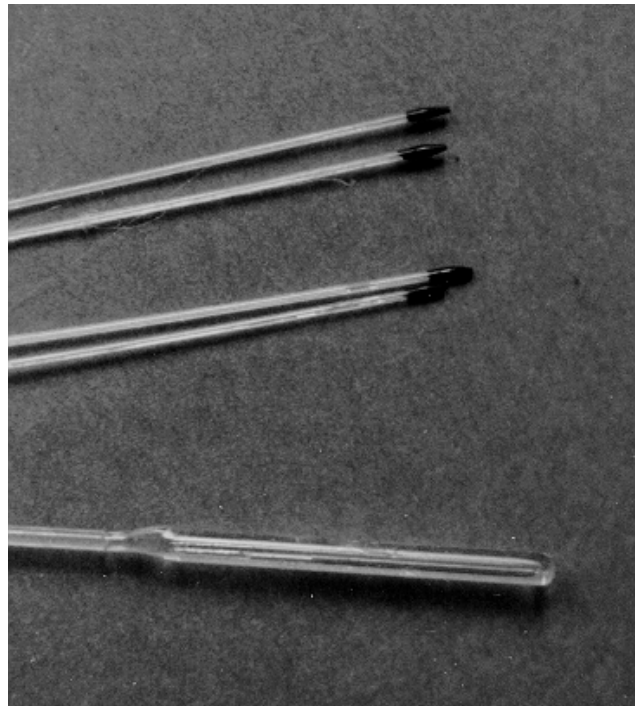


Abb. 25. Faser-optische Temperatursensoren im Vergleich zum DORNIER LITT-Applikator. Nur im schwarzen Bereich am distalen Ende der Fasern wird die Temperatur gemessen.

THERAPIEKONTROLLE

Applikatoren der Firma DORNIER MEDIZINTECHNIK zurückgegriffen (siehe Abb. 25). Die Gewebeprobe wurde in einer Plexiglashalterung fixiert, die an ihrer Oberseite durch eine 1 cm dicke Platte abgeschlossen wird. Durch Bohrungen in diese Platte war es möglich, sämtliche Fasern zueinander parallel und in definierten Abständen in das Gewebe einzustecken. Um eine Störung der Messung zu vermeiden, wurde der Nd:YAG-Laser außerhalb der MR-Kabine platziert. Abb. 26 zeigt den Aufbau der Halterung mit einer Gewebeprobe. Die Experimente wurden an Ganzkörperperitomographen der Firma SIEMENS durchgeführt (Magnetom SP4000 und Vision).

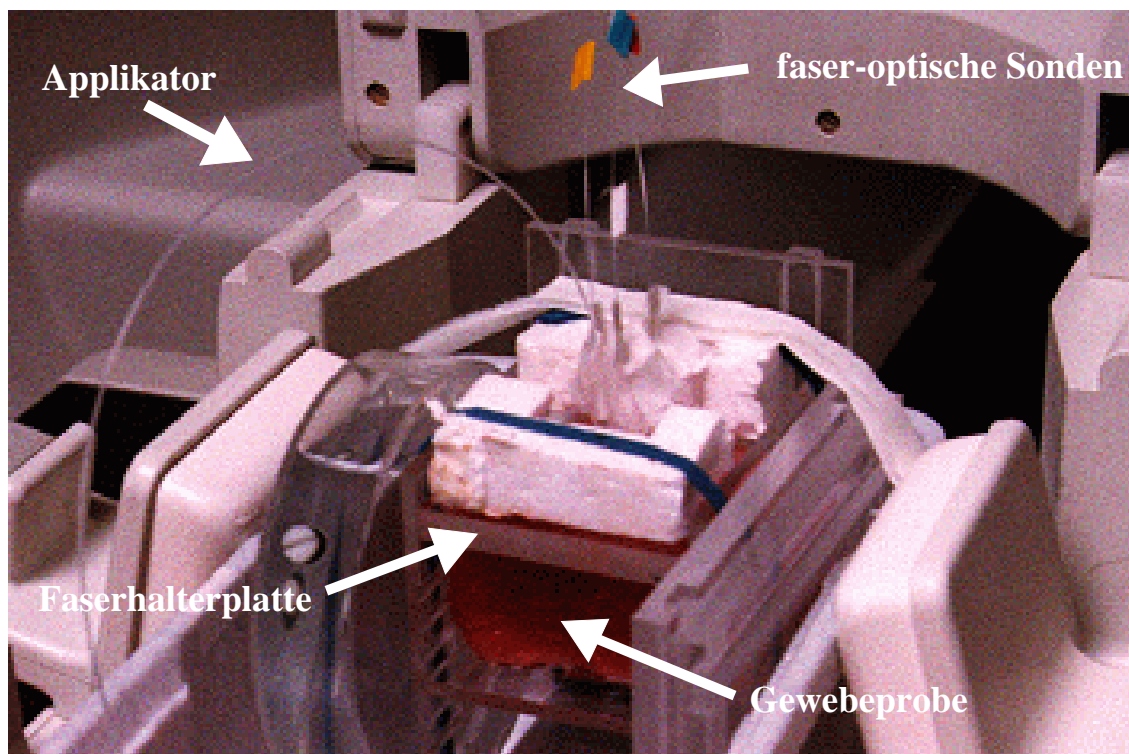


Abb. 26. Fixierungsvorrichtung für die Gewebeprobe bei den MR-überwachten LITT-Experimenten. Die Halterung ermöglichte das parallele Einstecken der Fasern in wohldefinierten Abständen.

Die Positionierung der Fasern wurde mit Spin-Echo-Sequenzen kontrolliert, wobei die faser-optischen Sonden in axialer Richtung so platziert wurden, daß sich die Sensoren genau in der senkrecht zum Applikator liegenden Äquatorialebene befanden. Die Laserleistungen lagen bei Muskelgewebe im Bereich von 8 - 15 W, die Bestrahlungszeiten zwischen 4 - 7 min. Aufgrund des höheren Absorptionskoeffizienten bei Leber wurde die Leistung hier auf 4 - 5 W reduziert. Die MR-Bilder wurden immer senkrecht zu den Fasern aufgenommen. Nur in einem Fall, der in Abb. 28 dargestellt ist, lagen die Fasern in der MR-Schicht. Der gesamte gemessene Datensatz ist durch 3 bis 4 aneinander angrenzende MR-Schichten gegeben. Die Auflösung in dieser Dimension (z-Richtung) ist durch die eingestellte Schichtdicke (5 - 7 mm) gegeben, die Auflösung in der Schicht (x-y-Dimension)

wird bestimmt durch die Größe des ebenfalls variierbaren Gesichtsfeldes (FOV: $180 \times 180 \text{ mm}^2$ - $200 \times 200 \text{ mm}^2$), und befindet sich im mm-Bereich. Vor der Temperaturmessung wurde die T_1 -Zeit bei der Ausgangstemperatur bestimmt (Referenzbild), während der Bestrahlung betrug die Zeitspanne zwischen den einzelnen Bilddatensätzen etwa 12 - 20 s.

Die Validierung der MR-Meßwerte erfolgte in kleinen Bereichen („regions of interest“, ROI) der aufgenommenen Bilder, die in unmittelbarer Nähe der Temperatursonden lagen (8-12 Pixel). Um die statistischen Schwankungen der Messung zu erfassen, wurde auch eine ROI ausgewertet, die im Bereich relativ konstanter Temperatur lag. Die Schwankungen sind ein Maß für die Temporauflösung der MR-Messung.

5.3 Ergebnisse

Abbildung 27 zeigt anhand der MR-Bilder qualitativ den Verlauf der Temperaturentwicklung während einer LITT-Behandlung von Muskelgewebe. Deutlich ist eine Signalreduktion um den Applikator (A) herum zu erkennen, die von der Erwärmung des Gewebes herrührt. Nach der Bestrahlung ist das Abkühlen als Aufhellung im MR-Bild sichtbar. In Abb. 28 ist die Schichtführung derart, daß Applikator und zwei Sonden parallel in der Schicht liegen. Die Zone des Signalabfalls ist aufgrund der Applikatorgeometrie elliptisch. Mit Hilfe der Referenzbilder und der Kalibrierung können die Grauwerte Temperaturen zugeordnet werden, wie der Isothermenplot in Abb. 28d zeigt.

Der Vergleich mit den faser-optischen Messungen ist in Abb. 29 für Muskelgewebe und in Abb. 30 für Lebergewebe gezeigt. Bei Muskelgewebe ist nach Ausschalten des Lasers eine ausgezeichnete Übereinstimmung der beiden Methoden zu erkennen. Während der Bestrahlung liegen die faser-optischen Meßwerte durchschnittlich 5°C über den korrespondierenden MR-Werten. Dieser Effekt ist mit der intrinsischen Lichtabsorption der Sonden zu erklären (vgl. Kap. 3.3, S. 26): Da deren Absorptionskoeffizient deutlich höher ist als der des umliegenden Gewebes, erwärmen sich die Thermometer dementsprechend auch stärker verglichen mit der Umgebung. Aufgrund der geringen Wärmekapazität verschwindet dieses Phänomen auch sofort mit dem Ausschalten des Lasers. Der statistische Fehler betrug hier etwa $1,5^\circ\text{C}$. Bei der Messung in Leber sind die starken Schwankungen der MR-Werte im Vergleich zu Muskelgewebe auffallend. Das größere Bildrauschen ist auf die schwächere Temperaturabhängigkeit der T_1 -Zeit zurückzuführen. Dementsprechend ist die Temporauflösung in diesem Fall nur $3,3^\circ\text{C}$.

Durch die Temperaturquantifizierung können aus den MR-Bildern farbkodierte Temperaturprofile berechnet und dem Referenzbild überlagert werden. Abbildung 31 zeigt die Wärmeentwicklung für eine Schicht bei einer Laserbestrahlung von Muskelgewebe. Diese Darstellung kann online während der Therapie auf dem PC generiert werden und ermöglicht so eine sehr viel schnellere Beurteilung der induzierten Läsion.

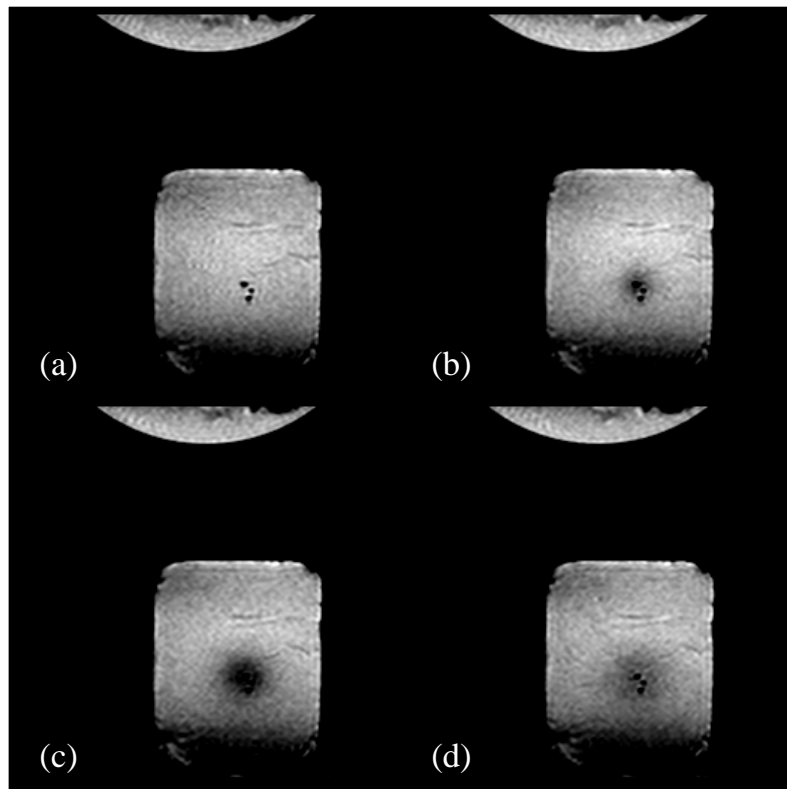


Abb. 27. SRTF-Aufnahmen während einer LITT-Behandlung von Muskelgewebe: (a) vor Laserbehandlung (Referenzbild), (b) 2 min nach Anschalten des Lasers, (c) 25 sec und (d) 2 min nach Abschalten des Lasers. Der Applikator und die Temperatursonden liegen senkrecht zur MR-Schicht und sind als schwarze Punkte abgebildet. Die Erwärmung ist auf den MRT-Bildern als Signalreduktion zu erkennen, nach der Behandlung hellt sich das Bild wieder auf.

5.4 Diskussion

Die vorgestellte Thermometrie-Methode ermöglicht eine dreidimensionale und nicht-invasive Temperaturmessung während der Laserbestrahlung. In den *in vitro*-Experimenten konnte gezeigt werden, daß eine gewebeabhängige Temperaturbestimmung mit einer Genauigkeit von $1\text{-}3^{\circ}\text{C}$, einer zeitlichen Auflösung von einigen Sekunden und mit einer räumlichen Auflösung im mm-Bereich möglich ist. Obwohl die bei der LITT üblichen hohen Temperaturen von 60°C und mehr induziert wurden, war eine sehr gute Übereinstimmung der MR-Werte mit den Meßergebnissen der Thermometer festzustellen. Dies ist besonders wichtig, weil die bei diesen Temperaturen erzielten irreversiblen Gewebeeränderungen sich auch auf die T_1 -Zeit auswirken können, und somit Abweichungen in der Temperaturbestimmung erwarten lassen. Die Übereinstimmung zeigt darüberhinaus, daß die Annahme einer linearen Beziehung zwischen T_1 und der Temperatur in einem großen Bereich gerechtfertigt ist.

Die etwas schlechtere räumliche Auflösung in der Richtung senkrecht zu den MR-Schichten bringt für die Temperaturkarten in der Mitte des Applikators ebenfalls keine Probleme mit sich. Allerdings sind in den Schichten an den Applikatorenden Abweichungen durch die Mittelung über die gesamte Schichtdicke zu erwarten, da es sich hierbei um Gebiete mit starkem Temperaturgradienten handelt. Die Schichtdicken können aber ohne wei-

Abb. 28. MR-Bilder einer LITT-Behandlung von Muskelgewebe: (a) Schichtführung, (b) 1.5 min und (c) 9 min nach Laserapplikation. In (d) sind zusätzlich die Isothermen der Temperaturerhöhung $\Delta\theta$ von 10, 20, 30, 40, 50, 60 °C aus (c) eingezeichnet. Die Ausgangstemperatur betrug 20 °C.

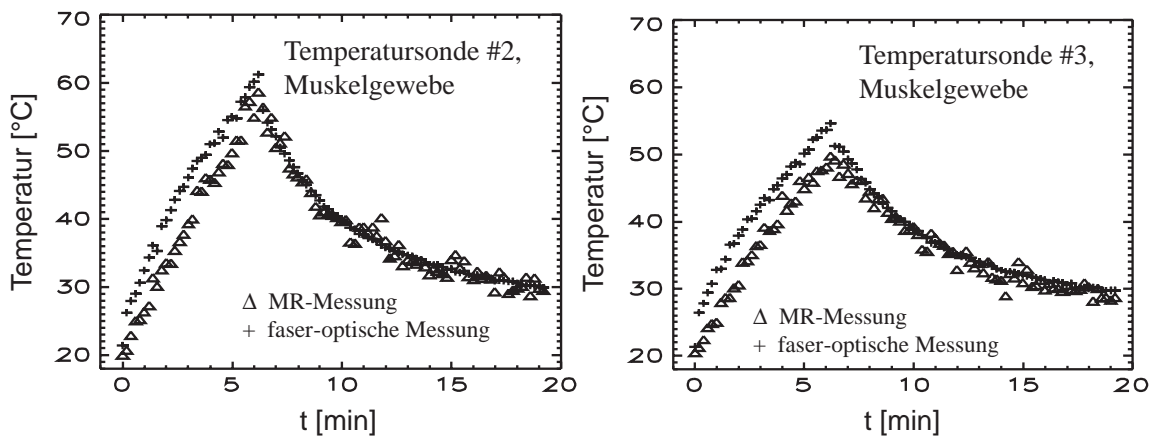
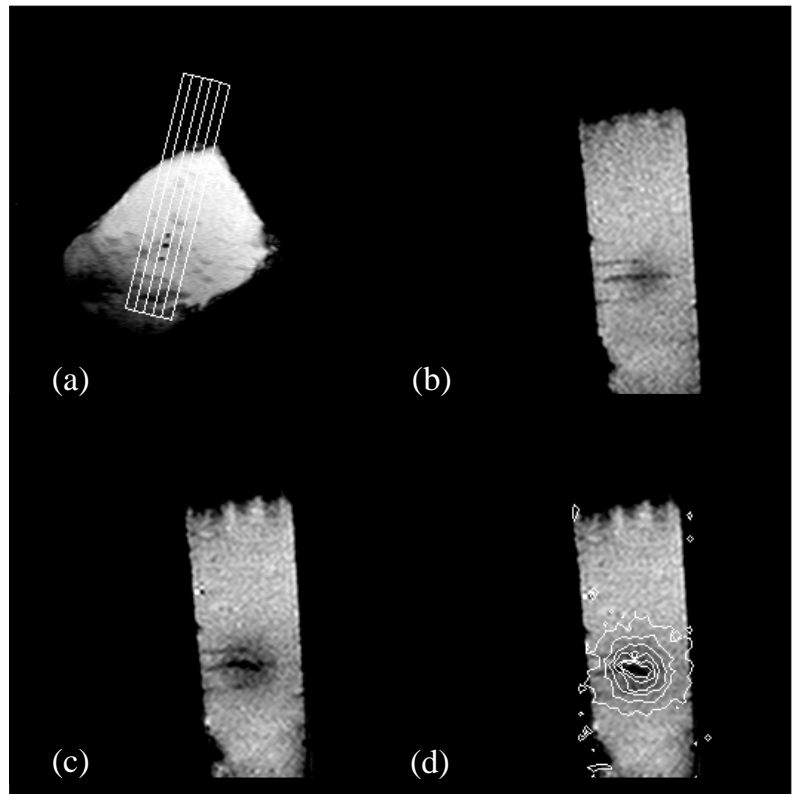


Abb. 29. Vergleich der faser-optischen Temperaturmessung mit den korrespondierenden MR-Werten in Muskelgewebe. Die Temperatursonden lagen in einem radialen Abstand von 5 mm (# 2) und von 7,5 mm (# 3) zum Laserapplikator. Die Bestrahlungsleistung betrug 9 W, die Bestrahlungszeit 6,4 min und die Anfangstemperatur 20 °C.

teres dünner gewählt und auch überlappend angeordnet werden, wenn eine noch bessere Auflösung angestrebt wird.

Die Genauigkeit der MR-Thermometrie ist vom behandelten Gewebetyp abhängig. Außer den bei der Laserbestrahlung untersuchten Gewebearten wurde das Verfahren bei der Erwärmung von Fett- und Drüsengewebe angewendet [Boh99a]. Doch selbst im Fall des

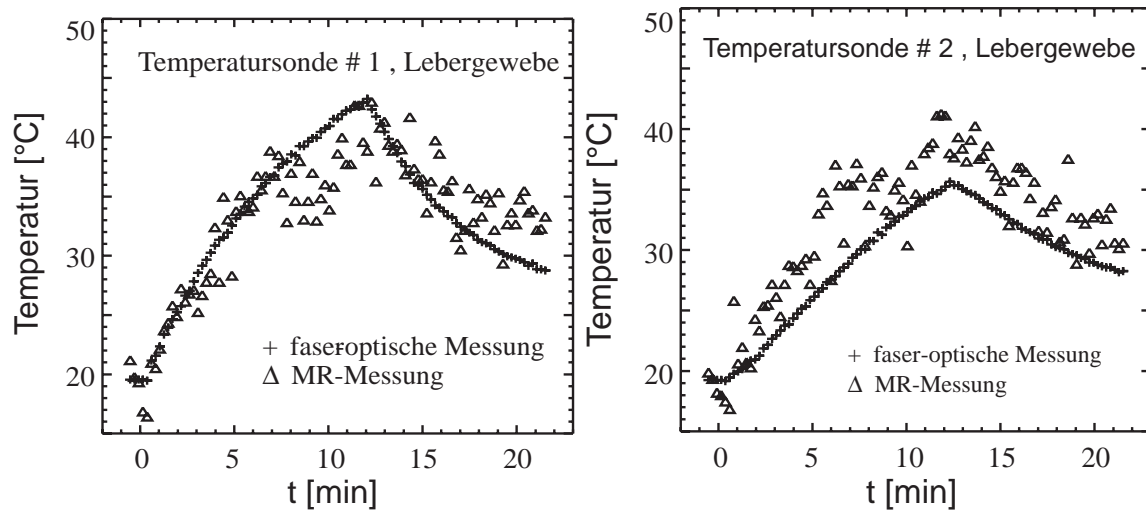


Abb. 30. Vergleich der faser-optischen Temperaturmessung mit den korrespondierenden MR-Werten in Lebergewebe. Die Temperatursonden lagen in einem radialen Abstand von 5 mm (# 1) und von 7,5 mm (# 2) zum Laserapplikator. Die Bestrahlungsleistung betrug 4 W, die Bestrahlungszeit 12 min und die Anfangstemperatur 20°C.

Lebergewebes, bei dem die Meßwerte einem starken Rauschen unterliegen, kann die Temperaturgenauigkeit unter gewissen Umständen in der LITT noch akzeptabel sein. Störend wirken sich allerdings Gewebehomogenitäten sowie größere Blutgefäße aus, letztere insbesondere dadurch, daß bei der Erhitzung durch thermische Effekte (z.B. Vaporisation) frei werdende Gewebeflüssigkeit eindringen kann. Dies führt zu einer starken Artefaktbildung aufgrund eines unterschiedlichen Relaxationsverhaltens der T_1 -Zeit.

Auch wenn keine Tierexperimente mit LITT durchgeführt werden konnten, soll hier kurz die Möglichkeit der Übertragung der Ergebnisse auf den lebenden Organismus diskutiert werden. Den Kalibrations-Meßdaten des Lebergewebes ist zu entnehmen, daß der Blutanteil und die Blutperfusion einen sehr starken Einfluß auf die T_1 -Zeit haben, so daß diese Werte sicherlich nicht für die *in vivo* - Situation herangezogen werden dürfen. Hingegen lassen die Ergebnisse im Falle von Muskelgewebe den Schluß zu, daß eine Übertragung möglich ist. Im realen Fall wird das Gewebe jedoch nicht unbedingt so homogen vorliegen, wie es bei den hier untersuchten Proben der Fall war. Liegen mehrere Kompartimente im überwachten Zielvolumen vor, müßte dieses segmentiert und in den jeweiligen Gebieten die unterschiedlichen T_1 -Zeiten verwendet werden. Beim klinischen Einsatz einer quantitativen MR-Thermometrie wird die Zuverlässigkeit von dem Gewebetyp und der Vaskularisation abhängen. Überdies kann das Kalibrationsverfahren der T_1 -Zeit am Patienten nicht durchgeführt werden. Insofern müßte man die *in vitro* - Ergebnisse auf den lebenden Organismus übertragen. Der Einfluß von Gewebeeränderungen und Ödembildung, die während der LITT auftreten, muß ebenfalls noch eingehend untersucht werden. Schließlich spielt die Lokalisation des Tumors im Körper eine wichtige Rolle, da in gewissen Körperbereichen die MR-Methode durch Bewegungsartefakte der Atmung erschwert wird.

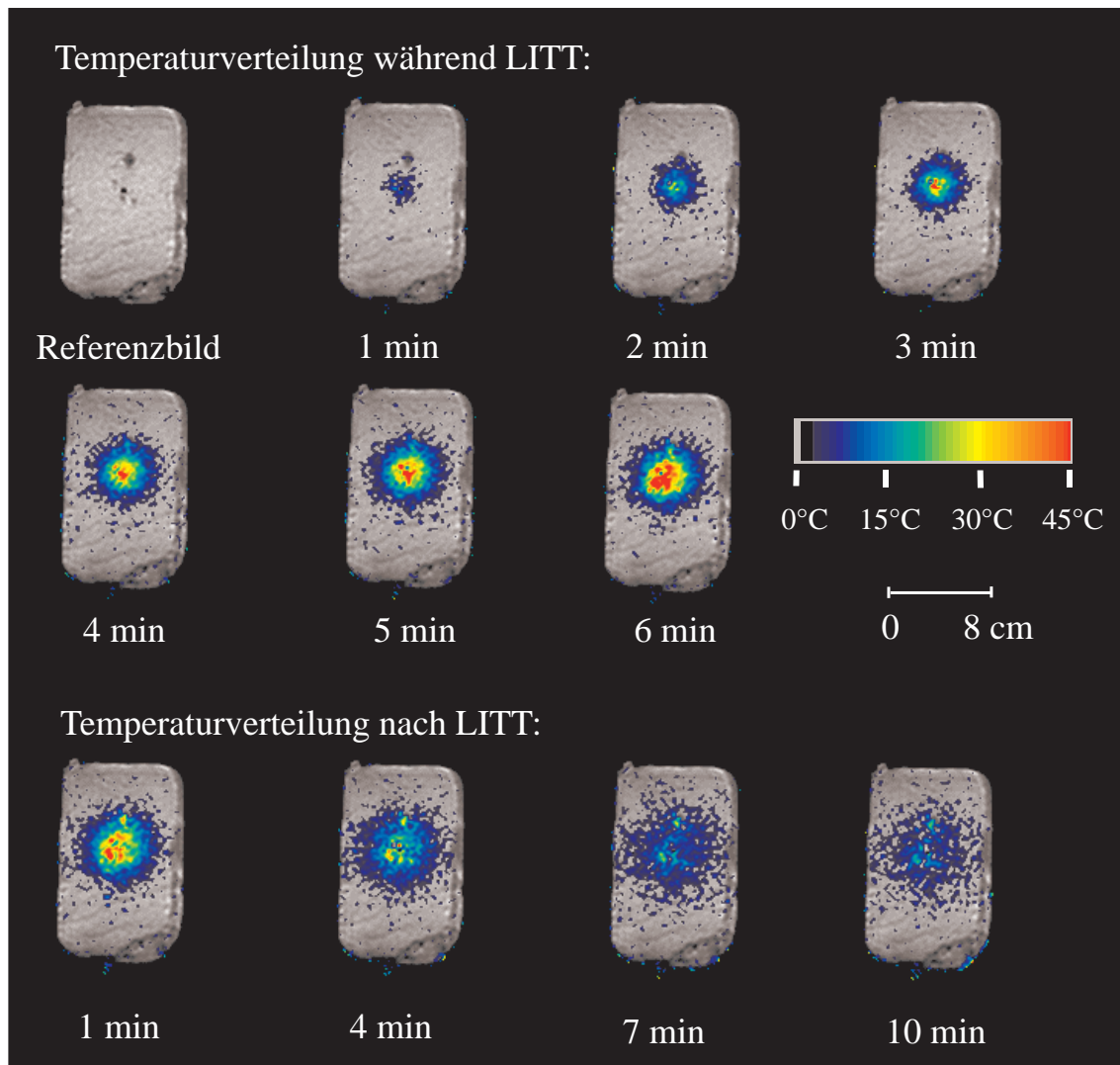


Abb. 31. Zeitliche Temperaturentwicklung während einer LITT-Behandlung von Muskelgewebe (9 W, 6,4 min). Die relative Temperaturerhöhung zur Ausgangstemperatur von 20°C ist in farbkodierter Darstellung dem MR-Referenzbild überlagert.

Sollte eine quantitative MR-Thermometrie wegen Kalibrationsproblemen, einem gewebebedingten unzureichenden Signal-Rausch-Verhältnis oder aufgrund von Bewegungsartefakten durch Atmung nicht möglich sein, läßt sich die dargestellte Methode immer noch zur qualitativen Therapiekontrolle verwenden. Im Vergleich mit anderen MR-Verfahren zeichnet sie sich aus durch eine weniger starke Anfälligkeit gegenüber Atmungsartefakten bei gleichzeitig hoher Zeitauflösung und durch ihre Anwendbarkeit bei fetthaltigen Gewebetypen. Während die hervorragende Zeitauflösung für LITT-Anwendungen nicht von

THERAPIEKONTROLLE

entscheidendem Vorteil ist, wird in Zukunft die Bedeutung der Temperaturquantifizierung immer mehr zunehmen – insbesondere im Hinblick auf die Anpassung des Temperaturprofils an die Tumorgeometrie.



6 Multifaser-Applikationen

Bisherige LITT-Anwendungen waren vorwiegend auf die Applikation einer einzigen Lichtfaser beschränkt. Hiermit lassen sich allerdings nur rotationssymmetrische Koagulationsvolumina mit ellipsoidaler Form realisieren. In den meisten Fällen hat aber das Zielvolumen eine wesentlich kompliziertere geometrische Struktur. Hier erscheint es sinnvoll, entweder mehrere Behandlungen nacheinander mit einer Lichtfaser oder aber parallel mit mehreren Lichtfasern durchzuführen. Für den parallelen Einsatz mehrerer Lichtfasern spricht, daß hierbei die gesamte applizierte Laserenergie minimiert werden kann, wie eine einfache Überlegung zeigt (die Temperaturerhöhungen von benachbarten Lichtfasern überlagern sich konstruktiv). Im Rahmen dieses Projektes wurde ein Multifaser-System entwickelt, das mit Hilfe von Strahlteilern die Einkoppelung von Laserlicht durch bis zu vier LITT-Fasern ermöglicht. Dies soll die parallele Applikation der Laserenergie während einer Therapiesitzung erlauben. Auf diese Weise ist es nicht nur möglich, die Effizienz der Methode zu steigern, sondern durch entsprechende Positionierung der Applikatoren auch die individuelle Anpassung des behandelten Tumervolumens an das Planungszielvolumen erreicht werden.

6.1 Aufbau eines Multifaser-Systems

Das Grundprinzip der Multifaser-Einheit beruht auf der Aufteilung des aus der „Einkopelfaser“ austretenden Laserstrahls auf bis zu vier LITT-Lichtleiter („Auskopelfasern“). Höchstes Gebot war bei den hier auftretenden Leistungen (bis 50 W) eine möglichst 100% Koppelung des Laserlichts, und zwar aus den folgenden Gründen:

- Ein Leistungsverlust bei einer unzureichenden Koppelung äußert sich immer in einer Erwärmung der Faser selbst oder der Komponenten, die der Faserhalterung dienen. Dies führte in Vorversuchen oft zu einer Zerstörung der Lichtleiter.
- Da die Laserleistung auf vier Kanäle aufgeteilt wurde, mußte darauf geachtet werden, daß die abgestrahlte Leistung der Applikatoren noch groß genug für die Induzierung einer ausreichenden Koagulationsnekrose war.

Es sei vorweggenommen, daß die Optimierung der Ein-/Auskoppelung aus verschiedenen Gründen sehr problematisch war. Darum soll hier zunächst kurz auf das Prinzip der Koppelung von Licht in Fasern eingegangen werden.

6.1.1 Faserkoppelung

Wird ein Laserstrahl ohne transversale Modenstruktur (Gauß-Strahl) auf eine Faserendfläche fokussiert, dann gilt für den Durchmesser des Strahls in der Fokalebene (Abb. 32, λ : Wellenlänge):

$$w_0' \approx f' \frac{\lambda}{\pi w_0} \quad . \quad (44)$$

Der halbe Strahlöffnungswinkel des Gauß-Strahls ist gegeben durch (Fernfeldnäherung):

$$\theta = \frac{\lambda}{\pi w_0} \quad . \quad (45)$$

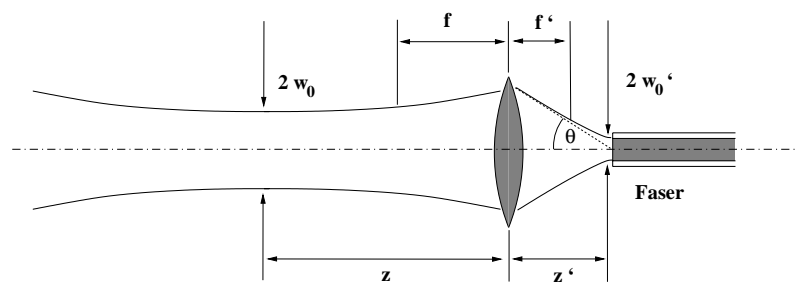


Abb. 32. Zur Koppelung eines idealen Laserstrahls (Gauß-Strahl) in eine Lichtfaser

Die Verkleinerung der Strahlteile führt also zu einer Vergrößerung des Divergenzwinkels. Das heißt aber: Es reicht nicht aus, durch eine Linse den Strahl auf den Kerndurchmesser der Faser zu bündeln; es ist auch zu prüfen, ob die dadurch vergrößerte Divergenz nicht den Akzeptanzwinkel der Faser überstrahlt. Da das geführte Feld in der Faser den gleichen Durchmesser wie der Kern haben sollte, muß die Brennweite der Optik entsprechend gewählt werden. Die Fokussieroptik des Laseradapters war auf eine Faserdicke von 600 µm optimiert (Standardabmessung der LITT-Lichtleiter). Die Einkoppelung des Laserstrahls in die Einkoppelfaser stellte somit kein Problem dar, allerdings konnten mit diesem Adapter auch keine dünneren Fasern verwendet werden.

Die Verkleinerung der Strahlteile führt also zu einer Vergrößerung des Divergenzwinkels. Das heißt aber: Es reicht nicht aus, durch eine Linse den Strahl auf den Kerndurchmesser der Faser zu bündeln; es ist auch zu prüfen, ob die dadurch vergrößerte Divergenz nicht den Akzeptanzwinkel der Faser überstrahlt.

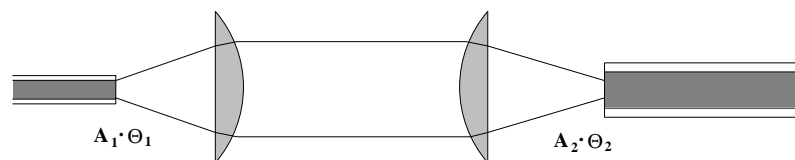


Abb. 33. Lichtkoppelung mit Hilfe von zwei Fasern. Der Faserdurchmesser ist im Vergleich zu den Linsen stark vergrößert dargestellt.

Dadurch wurde aber die Koppelung der Lichtleiter in der Multifaser-Einheit problematisch. Die Situation ist in Abb. 33 dargestellt. Die strahlende Fläche der Einkoppelfaser muß mit Hilfe des Abbildungssystems so auf die Stirnfläche der Auskoppelfaser abgebildet werden, daß

die Konvergenz des Lichtbündels kleiner oder höchstens ebenso groß wie der Akzeptanzwinkel der letzteren ist. Kann aber ein gewisser Anteil der Leistung in den Fasermantel entweichen, führt dies bei Kunststoffmaterialien zu Zerstörung der Faser durch Überhitzung. Der Vergleich der Flächen und Divergenzwinkel macht deutlich, daß nach einem allgemeinen Abbildungsprinzip das Produkt aus Raumwinkel und strahlender Fläche unverändert bleibt:

$$A \cdot \Theta = \text{const.} \quad (46)$$

Das bedeutet aber, daß die Auskoppelfaser (bei gleicher NA) mindestens den gleichen Kerndurchmesser haben muß wie die Einkoppelfaser. Dabei bleibt aber unberücksichtigt, daß die strahlende Fläche aufgrund von Linsenfehlern der Abbildungsoptik nicht mehr auf den selben Durchmesser fokussiert werden kann. In der Praxis hat sich ein Durchmesserverhältnis von 2:1 bewährt. Wie jedoch bereits oben erwähnt, war der Durchmesser der Einkoppelfaser auf 600 µm festgelegt. Unglücklicherweise sind die industriell hergestellten LITT-Lichtleiter nur in derselben Dicke verfügbar, so daß das optimale Durchmesserverhältnis der Faserkerne nicht eingehalten werden konnte. Hierbei sind signifikante Leistungsverluste entstanden, die durch Vergleichsexperimente mit einer 1000 µm - Faser auf etwa 15% abgeschätzt werden konnten.

6.1.2 Optischer Aufbau der Strahlteilereinheit

In Abb. 34 ist der Aufbau der Multifaser-Einheit schematisch dargestellt. Um den Laserstrahl in vier Fasern einzukoppeln, wurden drei Strahlteiler (BS) eingesetzt, die bei der Wellenlänge von $\lambda = 1064 \text{ nm}$ ein Transmissions/Reflexionsverhältnis von nahezu 50/50 aufweisen. Die Abbildungsoptik bestand aus Plan-Konvex-Linsen (L) mit einer Brennweite von $f = 15 \text{ mm}$ und einem Durchmesser von $2w_0 = 10 \text{ mm}$. Die Numerische Apertur

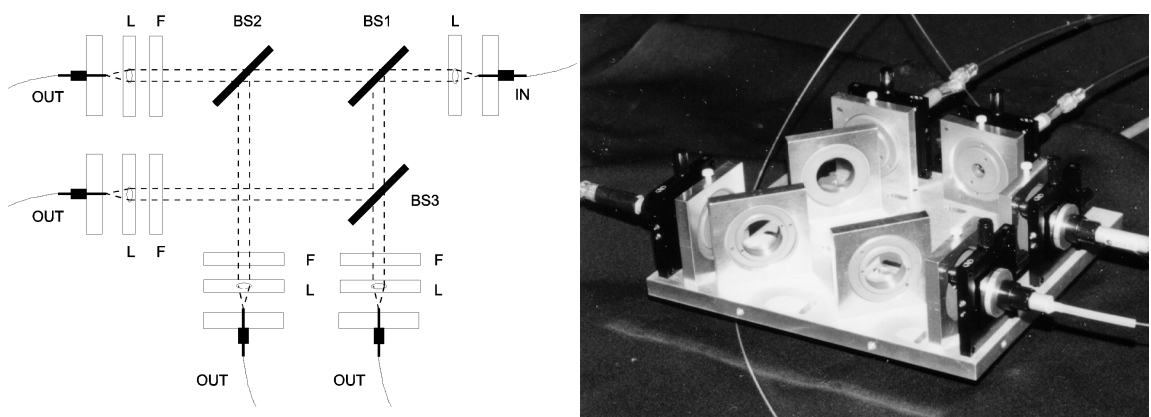


Abb. 34. Strahlteilereinheit zur Faserkoppelung bei LITT (Details siehe Text)

der Linsen beträgt also $NA = \sin \alpha \approx w_0/f = 0.33$ und ist somit größer als die der Einkoppelfaser ($NA = 0.3$). Dies war sehr wichtig, um die gesamte Laserleistung durch die Halterungsöffnungen hindurchtreten zu lassen. Die Einkoppelfaser und die LITT-Lichtleiter konnten mit Hilfe der selbst entwickelten Steckerverbinder leicht an das System angeschraubt werden, bei der Verwendung der DORNIER - Fasern wurden die Faserhalter für die industrieeüblichen SMA-Stecker umgebaut. Die Faserpositionierer der Firma NEWPORT ermöglichen die x-y-Justierung der Lichtleiter in einem Bereich von 3.2 mm. Die z-Ausrichtung erfolgte durch geeignete Positionierung der Linsen. Die Filter (F) erlaubten einerseits die Kompensation von individuellen Applikatorverlusten und den Ausgleich der Leistungsunterschiede, die durch das unzureichende T/R-Verhältnis der Strahlteiler entstanden. Die Angleichung der Ausgangsleistung der vier Kanäle war für die späteren Gewebestudien vor allem aus Gründen der Reproduzierbarkeit wichtig. Andererseits sollte es im Hinblick auf die Induzierung unregelmäßiger Koagulationsnekrosen auch ermöglicht werden, unterschiedliche Energien über die Auskoppelfasern zu übertragen. Es standen verschiedene Filter mit einer Transmission von 91%, 79%, 50% und 31% zu Verfügung. Da bis zu drei Filter in den Strahlengang eines Kanals plaziert werden konnten, gab es zahlreiche Möglichkeiten bezüglich der Leistungsabschwächung.

Sämtliche optische Komponenten wurden von der Firma MELLESGRLOT bezogen, die mechanischen Halterungen wurden in den Werkstätten des Instituts für Angewandte Physik gefertigt. Die gesamte Multifaser-Einheit (Länge ca. 25 cm) wurde so konzipiert, daß sie einfach zu transportieren und zu bedienen war. Durch das Prinzip der Schraubverbindungen mußten nicht vor jedem Experiment aufwendige Justagen durchgeführt werden. Außer den oben erwähnten Verlusten bei der Fasereinkoppelung treten noch Reflexionsverluste an den Glas-Luft-Grenzschichten (*Fresnel*) aller optischen Komponenten auf (pro Kanal insgesamt etwa 27%). Bei der Einkoppelfaser (E-6210-D, DORNIER MEDIZINTECHNIK) führen diese Rückreflexionen zu einer Erwärmung der lichtleitenden Schicht. Da der Fasermantel aber aus Kunststoff besteht und die Faser einen schlechten Wärmeleitkoeffizienten aufweist, würde es bei hohen Leistungen sehr schnell zu einem Abbrennen des Faseres kommen. Die Faserspitze wurde daher stets mit Druckluft oder Stickstoff gekühlt.

6.2 Gewebestudien zur Effektivitätssteigerung

Es ist offensichtlich, daß die Verwendung von mehreren Fasern die Vergrößerung der Koagulationsnekrose zur Folge hat. Trotzdem bleibt zu untersuchen, ob eine simultane Bestrahlung mit mehreren Fasern gegenüber einer sequentiellen Behandlung mit einer Faser von Vorteil ist. Dazu wurde eine Gewebestudie mit gleichzeitigem und aufeinanderfolgendem Einsatz von zwei Fasern durchgeführt. Die Motivation dazu ist in Abb. 35 dargestellt: Im oben abgebildeten Fall wird eine Laserleistung P für ein Zeitintervall Δt zuerst auf den Applikator A abgegeben. Nach dieser Behandlung soll die Temperatur wieder auf

den Anfangswert zurückgehen²⁰, um anschließend dieselbe Prozedur mit der Faser *B* zu wiederholen. Im zweiten Fall werden dieselben Bestrahlungsparameter *gleichzeitig* auf die beiden Fasern gegeben. Da es nun Areale im bestrahlten Gewebe gibt, in denen sich die Temperaturerhöhungen der einzelnen Fasern derart überlagern, daß die Schwelle der irreversiblen Gewebeschädigung überschritten wird, ist folglich auch die induzierte Koagulationsnekrose größer.

Sequentielle Bestrahlung



Simultane Bestrahlung



Abb. 35. Zur Motivation der Effektivitätssteigerung einer LITT-Behandlung durch simultane Laserbestrahlung. Die jeweils in der Ebene senkrecht zu den Applikatoren entstehenden Schädigungszonen sind hier schematisch als graue Flächen dargestellt.

Um die Steigerung der Effizienz quantitativ bestimmen zu können, wurden anhand der Versuchsreihe die durch Doppelfaser-Applikation entstehenden Nekrosezonen ausgemessen und miteinander verglichen.

6.2.1 Aufbau der Experimente

Um genügend Daten für eine statistische Analyse zu erhalten, wurde eine Gewebestudie an Muskelgewebe mit insgesamt 24 Einzelexperimenten durchgeführt, 12 davon mit den eigens entwickelten Quarzgutstreuern, die anderen 12 mit den SHARPLAN-Streulichtapplikatoren. Von diesen Versuchen wurde wiederum die Hälfte mit gleichzeitiger Laserbestrahlung realisiert, die andere mit aufeinanderfolgender Bestrahlung. Im letzteren Fall wurde zwischen den Bestrahlungen ausreichend lange gewartet, bis das Gewebe wieder seine Ausgangstemperatur (Raumtemperatur) erreichte. Die Applikatoren wurden zwischen zwei Gewebeschichten in einem Abstand von 11 ± 2 mm plaziert; die Abweichung ergab sich durch die Gewebeveränderungen während der Bestrahlung (Austrocknen und Schrumpfung). Die Laserleistung betrug pro Faser jeweils 5.5 ± 0.5 W, die Expositionsdauer 7 min. Um systematische Abweichungen insbesondere durch Gewebeinhomogenitäten zu reduzieren, wurden die sequentiellen und simultanen Bestrahlungen abwechselnd durchgeführt.

²⁰ Diese Bedingung ist notwendig, damit überhaupt ein Vergleich bezüglich der Effektivitätssteigerung möglich ist.

Nach der Bestrahlung wurden die Gewebeschichten auseinandergeklappt und die sichtbaren Koagulationszonen abphotographiert (siehe Abb. 36). Mit einer Bildverarbeitungssoftware (IMAGE TOOL, UTHSCSA) konnten die Schädigungszonen unter Zuhilfenahme eines Maßstabes quantitativ ausgewertet werden.

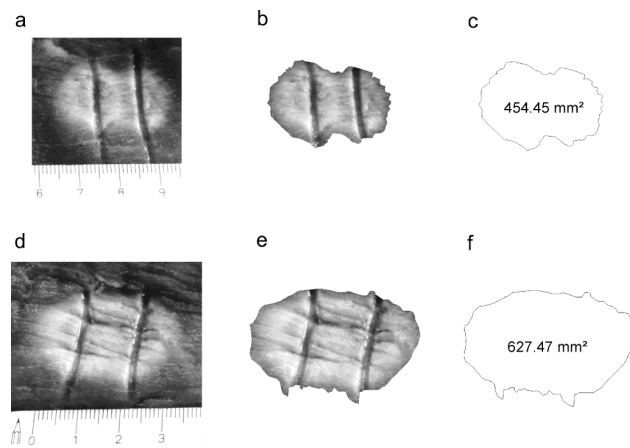


Abb. 36. Die durch Doppelfaser-Applikation erzeugten koagulierten Schädigungszonen wurden mittels einer Software durch einen geschlossenen Polygonzug angepaßt. Dadurch konnte mit Hilfe des Maßstabes die Fläche berechnet werden. Diese Prozedur mußte mindestens dreimal wiederholt werden, da die Abgrenzung des koagulierten Gewebes zum nicht-koagulierten nur durch eine diffuse Übergangszone gekennzeichnet war. Der so erhalten Fehler beträgt etwa 15 %. Die Auswertung ist für eine sequentielle (a-c) und eine simultane Bestrahlung (d-f) gezeigt.

6.2.2 Ergebnisse und Diskussion

In Abb. 36 kann schon qualitativ die Vergrößerung der Koagulationszone bei simultaner Behandlung erkannt werden. Die quantitative Auswertung ist in den Abbildungen 37 und 38 zu sehen. Das Verhältnis der koagulierten Flächen zueinander ist durch den Wachstumsfaktor g angegeben. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der in den Balkendiagrammen dargestellten Werte sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Der Fehler der Läsionsausdehnungen liegt zwischen 12% und 25%, d.h. die Größen der einzelnen Schädigungszonen weichen recht stark voneinander ab. Dies kann außer auf die Fehler der Bestrahlungsparameter (s.o.) auf folgende Faktoren zurückgeführt werden: Einerseits wird durch die

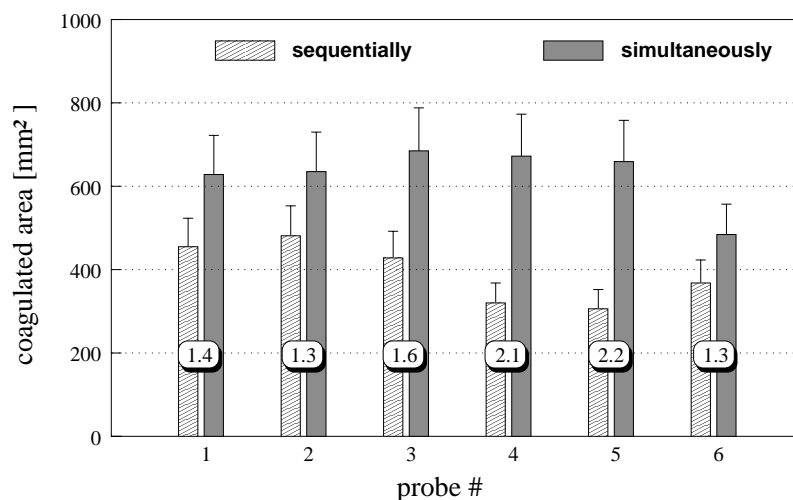


Abb. 37. Koagulierte Flächen (siehe Abb. 36) im Fall der SHARPLAN-Applikatoren. Die Fehlerbalken geben die Unsicherheit bei der Bestimmung des Randes der koagulierten Fläche wieder. Die Vergrößerung der Läsionen bei simultaner LITT-Bestrahlung ist für jedes Experiment als Wachstumsfaktor (Verhältnis der Flächen) angegeben.

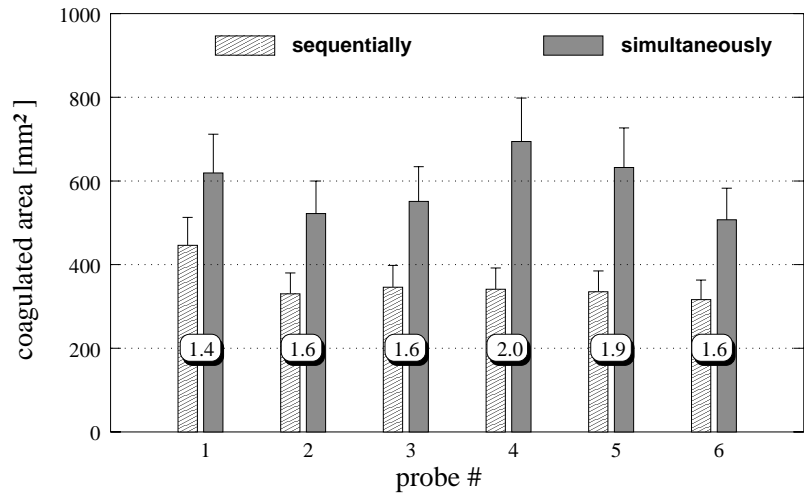


Abb. 38. Das der Abb. 37 korrespondierende Meßergebnis für den Fall der Quarzgut-Applikatoren.

zwei Gewebeschichten eine künstliche Grenzschicht erzeugt, an der unkontrollierbare Effekte entstehen könnten. So wird bei einer Temperatur von 100°C Gewebeflüssigkeit verdampft. Diese könnte sich dann bevorzugt an dieser Grenzschicht ausbreiten. Dennoch war es nicht angebracht, die Applikatoren in das Gewebe einzustechen und dieses nach der Behandlung aufzuschneiden, da es auf diese Weise fast unmöglich ist, Schnitte mit vergleichbaren Läsionen für die quantitative Auswertung zu erhalten. Ein weiterer Grund für die Schwankungen ist, daß die bei der Behandlung entstehende Austrocknung zum Ankleben von Geweberesten an der Applikatoroberfläche führt. Dies bewirkt ein weniger starkes Eindringen der Laserstrahlung in das Gewebe. Schließlich sind für die unterschiedlich großen Läsionen auch Gewebeinhomogenitäten verantwortlich.

Aus Tabelle 7 ist weiterhin zu erkennen, daß die gemittelten Schädigungszonen im Falle der Quarzgutapplikatoren für beide Bestrahlungsarten – sequentiell und simultan – geringfügig größer sind als bei den Standardapplikatoren. Dennoch bleibt die Effektivitätssteigerung davon unberührt, da sich die g -Faktoren kaum unterscheiden. Das quantitative Ausmaß des Effekts ist also erwartungsgemäß unabhängig vom verwendeten Applikatortyp. Die Versuchsreihe wurde nur mit einem festen Applikatorabstand durchgeführt, es ist aber offensichtlich, daß der Wert des Wachstumsfaktors von der Entfernung der Diffu-

Applikatortyp	F_{seq} [mm ²]	F_{sim} [mm ²]	Wachstumsfaktor g	F_{ein} [mm ²]
Standardapplikator	352 ± 87	588 ± 126	1.7 ± 0.2	459 ± 44
Quarzgutapplikator	393 ± 73	627 ± 73	1.6 ± 0.4	472 ± 48

Tabelle 7. Koagulierte Flächen bei der sequentiellen (F_{seq}) und simultanen (F_{sim}) Anwendung zweier Fasern bei der LITT. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Messungen der Abbildungen 37 und 38. Der Quotient der Flächeninhalte kennzeichnet die Steigerung der Effizienz und ist als Wachstumsfaktor angegeben. Ebenfalls miteingezeichnet sind die Meßergebnisse der Einzelfaser-Applikation gleicher Gesamtleistung (F_{ein}) aus Kapitel 4.3, S. 45 (vgl. Abb. 21).

MULTIFASER-APPLIKATIONEN

soren zueinander abhängt. Selbstverständlich ist der g -Wert stark mit den Bestrahlungsparametern korreliert, was hier nicht weiter untersucht worden ist.

Zusammenfassend lassen sich aus Tabelle 7 folgende Ergebnisse ablesen:

- Wird die LITT-Behandlung mit zwei Fasern gleichzeitig durchgeführt, so ist bei nicht zu großen Applikatorabständen eine deutliche Zunahme der Schädigungszone von 60 - 70 % gegenüber einer sequentiellen Bestrahlung zu erkennen. Mit anderen Worten könnte also auch die Leistung bei der simultanen Applikation reduziert werden, um eine gleichgroße Läsion wie bei einer sequentiellen Applikation zu erhalten, aber gleichzeitig hohe Temperaturen in Applikatornähe und damit das Risiko der Karbonisation zu vermeiden.
- Wie aus den Einzelfaser-Messungen ersichtlich, sind trotz der gleichen an das Gewebe abgegebenen Gesamtleistung die Läsionen (F_{ein}) im Vergleich zur *simultanen* Doppelfaser-Applikation deutlich kleiner. Wird das Einzelfaser-Experiment als Doppelfaser-Applikation mit verschwindendem Faserabstand interpretiert, gibt es also einen optimalen Abstand > 0 der Fasern, für den der Schädigungsgrad maximal wird.
- In Hinblick auf die Effektivität kann es abhängig von den Bestrahlungsparametern immer noch besser sein, eine Faser mit der doppelten Leistung einzusetzen statt das Gewebe zweimal *hintereinander* an verschiedenen Orten mit der einfachen Leistung zu bestrahlen. (Allerdings muß hierbei wieder berücksichtigt werden, daß die Temperatur der Karbonisationsschwelle nicht erreicht werden sollte.) Dies beruht auf den unterschiedlichen Temperaturprofilen und der Tatsache, daß der starke Anstieg des Streukoeffizienten und die damit verbundene höhere Eindringtiefe selbst von der Temperatur (bzw. Gewebeveränderung) abhängen.

Leider läßt sich mit dieser Methode nicht die quantitative Zunahme der gesamten Koagulationsnekrose bestimmen. Man kann aber den Wachstumsfaktor für das geschädigte Volumen abschätzen. Dazu soll in einem Gedankenexperiment angenommen werden, daß die in Wahrheit sehr unförmigen koagulierten Flächen die Gestalt von Ellipsen mit dem entsprechenden gemessenen Flächeninhalt haben. Die Fläche im Fall der sequentiellen Bestrahlung ist dann gegeben durch $F_{seq} \simeq a \cdot b$ und diejenige der simultanen Bestrahlung durch $F_{sim} \simeq a' \cdot b' = g \cdot F_{seq}$. Der Wachstumsfaktor ist also gegeben durch:

$$g = \frac{a' \cdot b'}{a \cdot b} \quad . \quad (47)$$

Auch die komplex geformten (unbekannten) Koagulationsvolumina sollen gedanklich in ein rotationssymmetrisches Ellipsoid (zwei Hauptachsen sind gleich lang) mit dem korrespondierenden Volumeninhalt überführt werden. O.B.d.A. kann dann zusätzlich angenommen werden, daß zwei ungleich lange Hauptachsen dieses Körpers die Ellipsenfläche F aufspannen. Insgesamt gilt somit

$$V \simeq a \cdot b^2 \simeq F \cdot b \quad , \quad (48)$$

und für den Wachstumsfaktor v des induzierten Koagulationsvolumens gilt:

$$v := \frac{V_{sim}}{V_{seq}} = g \cdot \frac{b'}{b} \quad . \quad (49)$$

Da es außer diesen reinen Umformungen physikalisch sinnvoll ist, gleichzeitig $a' \geq a$ und $b' \geq b$ anzunehmen, kann aus den obigen Gleichungen

$$\frac{a'}{a} \cdot \frac{b'}{b} \cdot g \geq \frac{b'}{b} \cdot g \geq g \quad ,$$

$$g^2 \geq v \geq g \quad (50)$$

gefolgert werden.

Eine gute Abschätzung ist sicherlich die Annahme, daß sich bei Vergrößerung der koagulierten Fläche um g das gesamte Koagulationsvolumen in der dritten Dimension entsprechend ändert, also

$$v \approx g^{\frac{3}{2}} \quad . \quad (51)$$

Mit den Bestrahlungsparametern dieser Gewebestudie bedeutet dies für die Standardapplikatoren eine Steigerung der Effizienz um den Faktor 2 oder eine Vergrößerung des koagulierten Volumens um 100%.

6.3 Gewebestudien zur Induzierung irregulär geformter Koagulationsnekrosen

Ziel dieser Gewebestudien war es, die Multifaser-Applikationen auf ihre Anwendbarkeit für eine tumorkonforme Behandlung des Planungszielvolumens zu prüfen. Die ellipsoid geformten Koagulationsnekrosen der einzelnen Fasern sollten durch Variieren der Bestrahlungsparameter und durch verschiedene Faseranordnungen derart überlagert werden, daß möglichst irregulär geformte Läsionen induziert werden. Dies geschah mit der Motivation, daß ein realer Tumor oft in der Nachbarschaft von Risikoorganen angesiedelt ist,

oder daß das ihn umgebende Gewebe – wie z. B. im Falle eines Hirntumors – optimal geschont werden muß. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, wurden zunächst Faseranordnungen untersucht, die zwar eine Abweichung von der Läsionsform der Einzelfaser-Applikationen zulassen, aber dennoch eine mehr oder weniger starke Symmetrie aufweisen. Die Anpassung der eine Zellnekrose induzierenden Isothermenflächen an die individuelle Tumorgeometrie muß von einer quantitativen Temperaturüberwachung unterstützt werden. Darum wurden alle Experimente mit dem in Kapitel 5.2 beschriebenen MR-Thermometrieverfahren durchgeführt.

6.3.1 Aufbau der Experimente

Der in Abb. 39 dargestellte experimentelle Aufbau wurde schon ausführlich bei den Einzelfaser-Applikationen beschrieben (S. 53). Da die Läsionen bei den Multifaser-Applikationen teilweise sehr groß wurden, mußte die Anzahl der MR-Schichten dementsprechend erhöht werden. Die Applikatoren wurden immer parallel zueinander in das Gewebe eingestochen, die Schichtführung verlief dazu senkrecht. Die Bilder wurden während der Laserbestrahlung alle 30 s aufgenommen, nach Abschalten des Lasers wurden die Perioden zwischen den Datenakquisitionen verlängert, da sich die Temperatur nur langsam änderte. Zur Referenzmessung wurden wiederum faser-optische Thermometer eingesetzt.

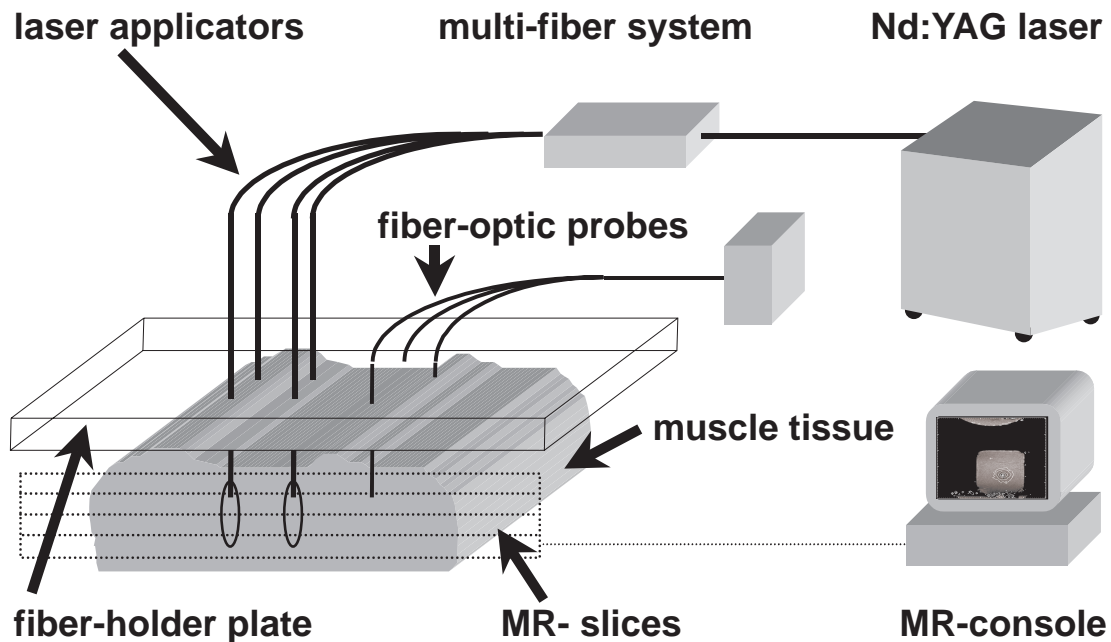


Abb. 39. Schematische Darstellung des experimentellen Aufbaus bei der MR-Thermometrie. Gestrichelt ist die Lage der MR-Schichten senkrecht zu den Fasern eingezeichnet. In axialer Richtung wurden die Thermistoren genau in der Mitte der Applikatoren platziert.

Die Gewebestudien wurden aufgrund der guten Ergebnisse der Einzelfaser-Applikationen an Muskelgewebe des Hausschweins durchgeführt. Dabei sind die Fasern immer simultan eingesetzt worden. Folgende Faseranordnungen und Bestrahlungsparameter wurden untersucht:

- **Dreieck:** Die Applikatoren wurden im Gewebe an den Ecken eines gleichseitigen Dreiecks mit einer Seitenlänge von 15 mm plziert. Die vierte Faser wurde zur externen Leistungskontrolle benutzt. Die zugeführte Leistung bei diesem Experiment betrug 4 W pro Faser, die Bestrahlungsdauer lag bei 14 min.
- **Rechteck:** Die Applikatoren wurden an den Ecken eines gleichseitigen Rechtecks mit einer Seitenlänge von 15 mm plziert. Die Bestrahlungsparameter waren hierbei 4×5 W und 9.6 min. Das Experiment wurde zweimal wiederholt, wobei der Abstand der Applikatoren auf 25 mm erhöht wurde. Die Parameter waren hierbei 4×5 W und 20 min, bzw. 4×6.5 W und 12 min.
- **Tetraeder:** Drei Applikatoren spannten ein gleichseitiges Dreieck mit einer Kantenlänge von 15 mm auf. Die Ebene des Dreiecks war dabei parallel zur Schichtführung der MR-Bilder. Der vierte Applikator wurde so plziert, daß die Faserspitzen die Ecken eines regelmäßigen Tetraeders bildeten. Das Experiment wurde mit 4×4 W und 14 min, bzw. 18 min Bestrahlungsdauer durchgeführt.
- **Linie:** Die Applikatoren wurden wieder in der gleichen z-Position, aber auf einem Polygonzug mit variablen Abständen plziert (vgl. Abb. 40). In diesem Experiment wurden außerdem die Leistungen der einzelnen Fasern variiert, die Gesamtleistung betrug 16 W, die Expositionsdauer 11.2 min.
- **Trapez:** Die Applikatoren wurden an den Ecken eines symmetrischen Trapez angeordnet. Die Bestrahlungsparameter waren in diesem Fall 4×4 W und 8 min.

6.3.2 Ergebnisse und Diskussion

Alle Temperaturmessungen konnten durch die faser-optischen Vergleichsmessungen hervorragend bestätigt werden. Nach den Experimenten wurden die Gewebeproben aufgeschnitten und die Schädigungszonen abphotographiert. Während die Koagulationsnekrosen der Dreiecks- und Vierecksanordnungen erwartungsgemäß sehr symmetrisch sind (Abb. 40a und 40b), sind für die Linien- und die Trapezanordnung deutliche Einbuchtungen in den Läsionen zu erkennen.

Die Multifaser-Applikation kann also dazu verwendet werden, sowohl möglichst homogene Temperaturprofile als auch unregelmäßig geformte Schädigungszonen zu erzeugen. Ersteres wird durch den Isothermenplot der Abb. 41 verdeutlicht. Der Bereich der Erhöhung auf 56°C ist auf etwa 4×4 cm ausgedehnt. Am Rand fällt die Temperatur relativ dazu recht schnell ab. Im Vergleich zu Einzelfaser-Anwendungen können also wesentlich bessere Temperaturprofile erzeugt werden. Die Fläche der ausgemessenen Koagulationsnekrose stimmt sehr gut mit der aus der Temperaturkarte abzulesenden 60°C -Isotherme überein.

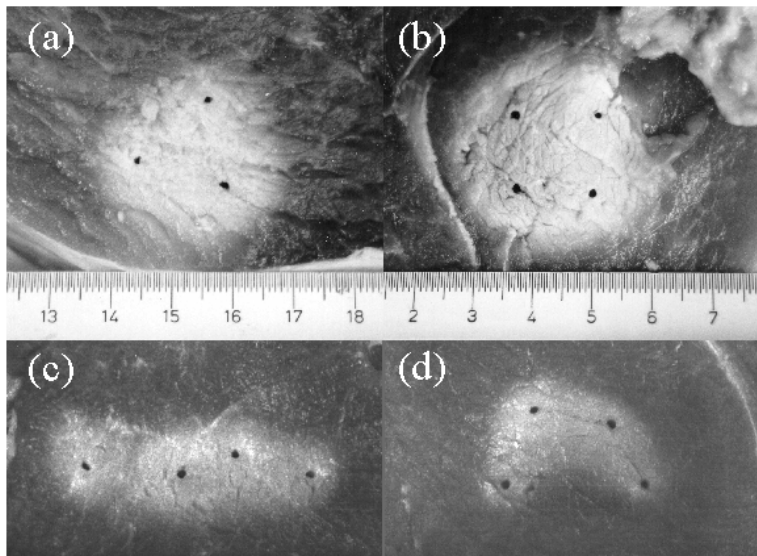


Abb. 40. Koagulationsnekrosen, die durch simultane Bestrahlung durch mehrere Fasern induziert wurden. Die einzelnen Konfigurationen werden im Text erklärt. Die applizierten Leistungen waren nur im Fall (c) unterschiedlich und zwar von rechts nach links: 4 W, 3 W, 4 W, 5 W. Die Verformung des Trapez (d) entstand während des Aufschneidens der Probe.

Nimmt man für die Ausdehnung der Läsion in der dritten Dimension etwa 2 cm an, so berechnet sich das koagulierte Gesamtvolumen zu etwa 30 cm^3 . Im Vergleich dazu wurde mit dem gekühlten Quarzglasapplikator bei derselben zugeführten Leistung (20 W) in der

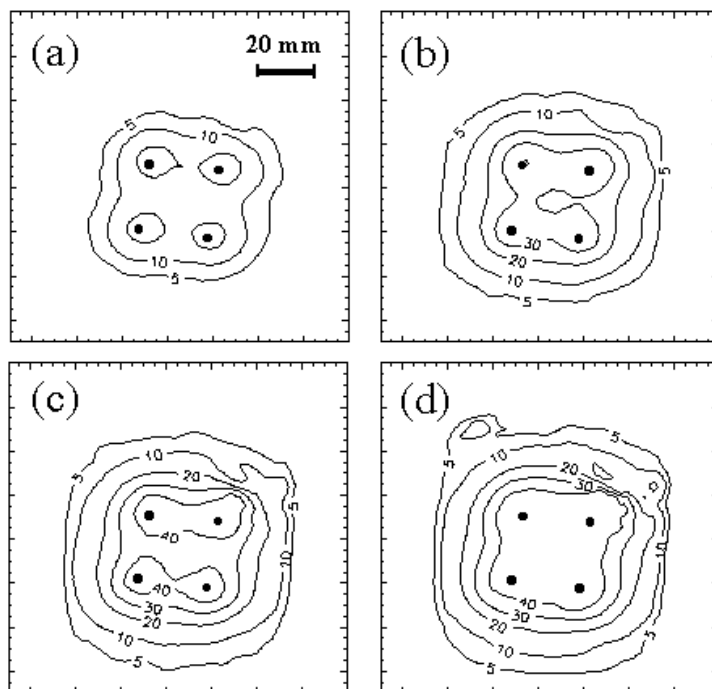


Abb. 41. Aus den MR-Daten gewonnene Temperaturkarten der rechteckigen Faseranordnung bei der simultanen Anwendung von vier LITT-Applikatoren (schwarze Kreise): (a) 5 min, (b) 10 min, (c) 15 min und (d) 20 min nach Beginn der Laserbestrahlung. Die Isothermen bezeichnen die Temperaturerhöhungen in Bezug auf die Ausgangstemperatur des Muskelgewebes von 16°C .

Hälfte der Bestrahlungszeit (10 min) ein Koagulationsvolumen von nur 18 cm³ erreicht (vgl. Abb. 24). Dabei wurde zusätzlich eine starke Karbonisation erzeugt, während in der Vierfaseranwendung keine derartigen Effekte beobachtet wurden. Das Experiment beweist also noch einmal in eindrucksvoller Weise die Steigerung der Effizienz durch die Anwendung von mehreren Fasern bei der laser-induzierten Gewebekoagulation.

Die Induzierung irregulär geformter Koagulationsnekrosen kann anhand der trapez- und kurvenförmigen Faseranordnung diskutiert werden. Als wichtigstes Ergebnis ist festzuhalten, daß es durch die Multifaser-Applikation möglich geworden ist, Schädigungszonen mit konkav geformten Flächen zu erzeugen. Dies ist mit Einzelfaser-Applikationen definitiv nicht möglich. Die Einbuchtung der Nekrose ist beim Trapez besonders ausgeprägt. Sie könnte noch verstärkt werden, indem die „äußeren“ Fasern früher abgeschaltet oder mit einer geringeren Leistung versorgt würden. Damit könnte es auch im Hinblick auf eine dem Zielvolumen angepaßte Bestrahlung möglich sein, Tumoren mit anliegenden Risikostrukturen zu behandeln. Nach dem Isothermenplot der Abb. 42 ist die Einfeldung der Isothermen nicht so ausgeprägt. Hierbei ist aber das gesamte Temperatur-Zeit-Verhalten im bestrahlten Volumen zu beachten (\rightarrow Arrhenius). Temperaturen $< 60^\circ\text{C}$ müssen entsprechend lange einwirken, um eine Gewebeschädigung zu induzieren. Die Diskrepanz zwischen dem augenscheinlichen Isothermenverlauf und der realen Koagulationszone sollte dadurch überwunden werden, daß nicht nur die Temperaturverteilung online gemessen wird, sondern auch gleichzeitig eine Berechnung des Schädigungsgrades in Echtzeit erfolgt.

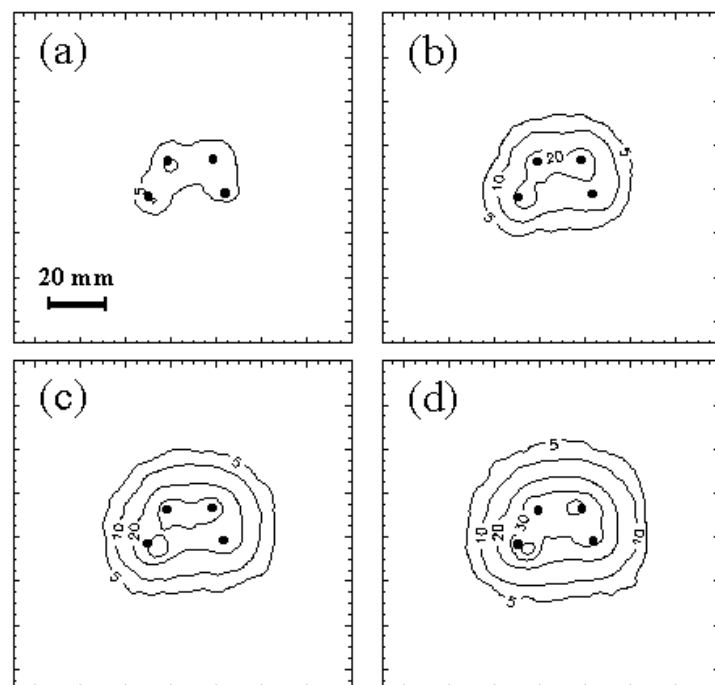


Abb. 42. Isothermenplot der MR-Daten im Fall der trapezförmigen Faseranordnung (a) 1 min, (b) 3.5 min, (c) 6 min und (d) 8 min nach Beginn der Laserbestrahlung. Die Temperatur des Gewebes betrug vor der Behandlung 20°C .

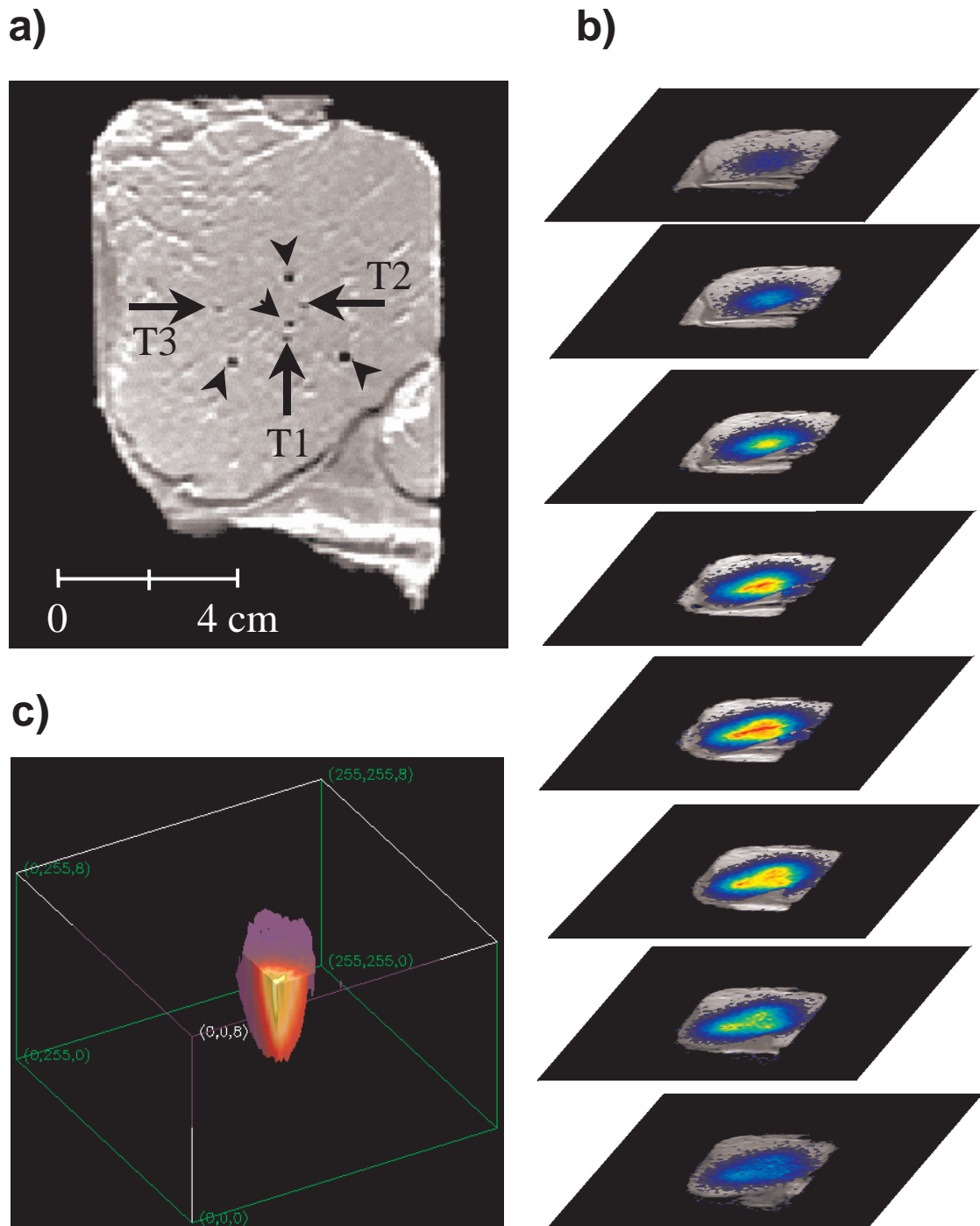


Abb. 43. (a) SE-Darstellung der tetraederförmigen Applikatoranordnung (kurze Pfeile) in der Gewebeprobe. Die langen Pfeile markieren die faser-optischen Sonden. (b) Farbkodierte Darstellung der Temperaturplots des gesamten Datenwürfels (8 Schichten) nach 10 min Laserbestrahlung. (c) Temperaturverteilung aus (b) im Inneren des Volumens, daß durch die 20°C - Isotherme begrenzt wird. Diese Temperaturerhöhung bezieht sich auf einen Ausgangswert des Gewebes von 18°C.

Schließlich soll noch die tetraederförmige Applikatoranordnung betrachtet werden. Die Position der Applikatoren ist in der SE-Aufnahme der Abb. 43a zu sehen. Da sich die resultierende Läsion nun in alle drei Raumrichtungen stark ausdehnte, waren für die Datenaufnahme 8 MR-Schichten mit einer Dicke von 5 mm nötig. Der gesamte Bildstapel ist als farbkodierte Temperaturdarstellung in Abb. 43b zu sehen. Abbildung 43c zeigt noch einen Schnitt des koagulierten Volumens, in dem die homogene Erwärmung gut zu erkennen ist.

Eine Therapieplanung im Sinne einer im voraus stattfindenden Berechnung der Schädigungszonen konnte zwar nicht durchgeführt werden, dafür ermöglichte aber die MR-Thermometrie, entscheidend in die Therapieentwicklung einzugreifen, da die Wärmeentwicklung online am PC mitverfolgt werden konnte. So wurde z.B. bei den symmetrischen Faserkonfigurationen (Dreieck, Viereck, Tetraeder) gewartet, bis die Temperatur in der Mitte dieser Anordnungen auch wirklich den theoretischen Temperaturwert für die Gewebekoagulation erreicht hatte, um die sichere irreversible Zellschädigung zu gewährleisten. Bei der trapezförmigen Applikatoranordnung andererseits wurden die Temperaturkarten benutzt, um die hufeisenförmige Koagulationszone durch rechtzeitiges Abschalten des Lasers beizubehalten und eine homogene Erwärmung im Bereich der Einbuchtung möglichst zu unterdrücken.

Bei der tetraederförmigen Anordnung wurde hingegen wieder mehr auf eine homogene Erwärmung geachtet. Möglicherweise hätten sich durch Variation der Bestrahlungsparameter auch hier konkave Isothermenflächen erzeugen lassen. Allerdings darf bei der Thermotherapie die Wärmeleitung nicht unterschätzt werden. Obwohl sich durch die Laserbestrahlung zunächst recht individuelle Isothermenflächen erzeugen lassen, „zerfließen“ diese durch den Temperatúrausgleich letztendlich sehr häufig zu konvexen Gebilden. Insofern sollten die Ergebnisse nicht überbewertet werden – es lassen sich nicht beliebige Läsionsformen induzieren. Trotzdem ist ein deutlicher Fortschritt diesbezüglich gegenüber Einzelfaser-Applikationen zu erkennen.



7 Simulation der Temperaturverteilung

Die Simulation ist im Hinblick auf die Erstellung von Bestrahlungsplanungsprogrammen ein wichtiger Bestandteil der gegenwärtigen Forschung. Die Grundzüge und Prinzipien derartiger Simulationen wurden bereits in Kapitel 3.4 (S. 27) dargestellt. Die Berechnungen der Temperaturprofile sind im Hinblick auf die Motivation, die Isothermenflächen an das individuelle Zielvolumen möglichst gut anzupassen, von besonderem Interesse. Mit den hier vorgestellten Rechnungen sollte vorrangig untersucht werden, ob die Simulation einer Multifaser-Applikation durch die mathematische Modellierung mit Hilfe von Punktquellen möglich ist.

7.1 Mathematisches Modell

Bei der Simulation wurde auf die Bestimmung der Schädigungszone verzichtet und stattdessen nur die bei Laserbestrahlung entstehende Temperaturverteilung berechnet. Die Läsionen würden sich zwar mit Hilfe des *Arrhenius-Formalismus* abschätzen lassen, aber zum einen sind die experimentell bestimmten Konstanten der zugrunde liegenden Gleichung ((5), S. 10) doch sehr fehlerbehaftet, zum anderen ist dann nur die Wahrscheinlichkeit einer Zellnekrose berechenbar. Für die in dieser Arbeit aufgeworfenen Fragestellungen war die Simulation der Temperaturverteilung ausreichend. Da außerdem nur *in vitro*-Meßergebnisse für einen Vergleich verfügbar waren, wurde zur Berechnung der Temperaturentstehung im Gewebe durch Konduktion die Wärmeleitungs-Differentialgleichung (30) herangezogen. Der die Konvektion durch Blutperfusion berücksichtigende zusätzliche Term der „bioheat-transfer-equation“ (33), muß nur in der *in vivo*-Situation berücksichtigt werden.

Im Mittelpunkt der Simulationsentwicklungen stand die Untersuchung der Intensitätsverteilung des Lichts in Gewebe. Die diffuse Intensität ist gegeben durch (siehe Gleichung (23)):

$$I_d(\mathbf{r}) = \frac{3}{(4\pi)^2} \mu_{tr} S_0 \exp\{-\mu_{eff}\mathbf{r}\} \quad . \quad (52)$$

Die Approximation der Gesamtintensität durch den diffusen Anteil ($I = I_c + I_d \approx I_d$) ist aufgrund der stark unterschiedlichen Eindringtiefen in großen Quellabständen möglich

SIMULATION DER TEMPERATURVERTEILUNG

(vgl. Gleichungen (24) und (10)). Wie in Abb. 44 zu sehen ist, liefert die kollimierte Intensität I_c nur einen vernachlässigbaren Anteil. Die Auftragung gilt jedoch nicht in unmittelbarer Nähe des Applikators, denn die Diffusionsapproximation der Transportgleichung darf nur in ausreichenden Entfernungen von der Quelle gemacht werden. Wenn – im Gegensatz zum hier vorliegenden Fall – die Bestimmung der Intensität in unmittelbarer Nähe des Applikators erforderlich ist, spielt der kollimierte Anteil eine wichtige Rolle.

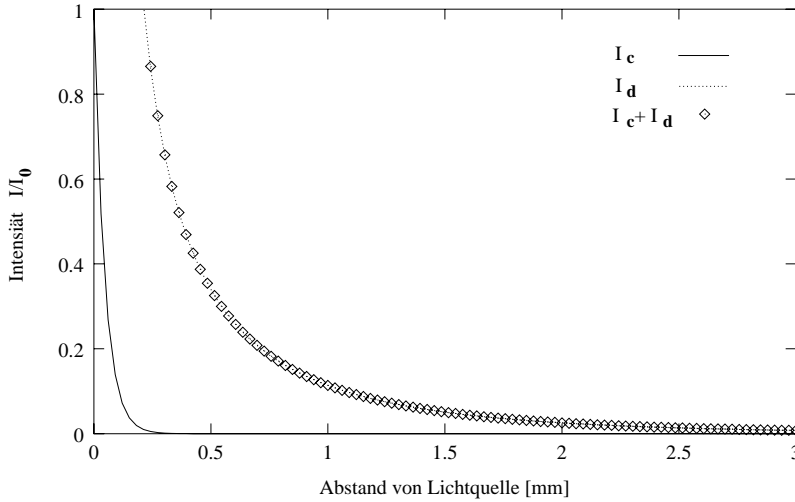


Abb. 44. Intensitätsverteilungen als Funktion des Abstandes zur Lichtquelle, die für Muskelgewebe aus den Gleichungen (10) und (23) berechnet wurden.

Die Modellierung des zylinderförmigen Applikators mit einer Punktquelle liefert Abweichungen der realen Temperaturverteilung im Gewebe. Nur in einer Ebene senkrecht zur Faser können die Temperaturprofile unter Anpassung der Quellstärke so simuliert werden, daß die Ergebnisse mit den Meßwerten übereinstimmen. Soll aber die Temperatur in einer Ebene parallel zur Applikatorachse berechnet werden, ergeben sich durch die Symmetrie immer kreisförmige Isothermen, während diejenigen des realen Experiments entsprechend der Applikatorgeometrie von elliptischer Gestalt sind.

Dies ist ein wichtiger Grund, warum bei der Simulation zur LITT fast ausschließlich auf die *Monte-Carlo-Methode* bei der Modellierung des Photonенflusses im Gewebe zurückgegriffen wird (s. Kap. 2.3, S. 15). Mit diesem Verfahren ist durch die Berechnung der Photonенpfade die Modellierungen von beliebigen Applikatorgeometrien und Intensitätsverteilungen möglich. Da die Methode aber sehr rechenintensiv ist, wurde hier ein anderer Ansatz untersucht. Dazu wurde der Applikator modellhaft in N Abschnitte unterteilt, so daß bei den entstehenden Zylindersegmenten die Abmessungen von Höhe und Durchmesser etwa gleich waren (bei einer Applikatorgesamtlänge von 20 mm also $N = 10$). Jedes Zylindersegment wurde durch eine Punktlichtquelle der Leistung $P_i = S_i/4\pi = P_{gesamt}/N$ modelliert. In Erweiterung der Gleichung (52) gilt dann für die Intensität am Ort \mathbf{r} :

$$I(\mathbf{r}) = \frac{3}{(4\pi)^2} \mu_{tr} \sum_{i=1}^N \left(S_i \frac{\exp\{-\mu_{eff} \cdot |\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|\}}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} \right) , \quad (53)$$

wobei die Koordinaten der Punktquellen durch den Index i indiziert sind. Auf diese Weise konnte schließlich auch die Anwendung von mehreren Fasern modelliert werden. Bei vier Standardapplikatoren der Länge 20 mm werden hierzu $N = 40$ Quellen benötigt.

Die Erwärmung des Gewebes durch Absorption des Laserlichts ergibt sich dann mit Gleichung (9) zu $S = \mu_a I$. Mit diesem Quellterm kann daraufhin die Wärmeleitungsgleichung numerisch gelöst werden (s.u.). Dabei wurden immer homogene Gewebetypen angenommen. Bei der Simulation der singulären Punktquellen konnten die Temperaturprofile durch die dadurch entstehende Symmetrie in einem sphärischen Volumen (Durchmesser: 100 mm) berechnet werden. Dies hat sehr kurze Laufzeiten des Programmes zur Folge. Für die dreidimensionale Berechnung mehrerer Quellen (zylinderförmige Applikatorgeometrie, Multifaser-Anwendungen) wurde ein quaderförmiges Volumen (Kantenlänge: 100 mm) benutzt. Am Rand dieser Volumina wurden *Dirichlet'sche* Randbedingungen ($T=T^0$, Anfangstemperatur) angenommen. Der Wärmestrom an der Grenzschicht Applikator – Gewebe kann aufgrund des schlechten Temperaturleitwerts des Applikormaterials vernachlässigt werden, so daß hier *Neumann'sche* Randbedingungen gelten ($\frac{\partial T}{\partial n} = 0$).

Im Verlauf der Bestrahlungsprozedur ändern sich die Gewebeparameter mit der Erwärmung. Die Temperaturabhängigkeit der thermischen Parameter ist im Vergleich zu den optischen weniger signifikant, so daß für die Simulation nur die letzteren berücksichtigt wurden. Insbesondere der Streukoeffizient steigt mit einsetzender Koagulation (ab ca. 60°C) stark an (vgl. Tabelle 2). Die funktionale Abhängigkeit wurde auf unterschiedliche Weise modelliert. Ausgehend von den Gleichungen für die optischen Parameter (*akt*: aktueller, *nat*: natürlicher, *koag*: koagulierter Gewebezustand)

$$\begin{aligned}\mu_{a(akt)} &= \mu_{a(nat)} + \Re \cdot (\mu_{a(koag)} - \mu_{a(nat)}) \quad , \\ \mu_{s(akt)} &= \mu_{s(nat)} + \Re \cdot (\mu_{s(koag)} - \mu_{s(nat)}) \quad , \\ g(akt) &= g(nat) + \Re \cdot (g(koag) - g(nat)) \quad ,\end{aligned}\tag{54}$$

wurden für den Regressionskoeffizienten \Re folgende Ansätze untersucht:

- exponentielle Regression:

$$\Re = 1 - \exp\{-\mu_{eff} r_{koag}\} \quad .\tag{55}$$

Dieser Ansatz (nach [Rog93]) konnte nur bei der Simulation einer Punktquelle gemacht werden, da mit der Annahme eines völlig homogenen Gewebes das Problem symmetrisch in r ist. Der Koagulationsradius r_{koag} wird dabei durch die Bedingung $T \geq 60^\circ\text{C}$ ermittelt. Die Parameterwerte werden also global im gesamten Zielvolumen stetig verändert.

- sprunghaftes Verhalten:

$$\Re = \begin{cases} 0 & T < 60^\circ\text{C} \\ 1 & T \geq 60^\circ\text{C} \end{cases}\tag{56}$$

im Fall, daß keine Symmetrie mehr vorhanden ist,

- trigonometrische Regression:

$$\mathfrak{R} = \begin{cases} 0 & T < 42^\circ\text{C} \\ \cos^2 \left\{ \frac{\pi}{3} \cdot \left(\frac{T [\text{°C}]}{12} - 2 \right) \right\} & 42^\circ\text{C} \leq T < 60^\circ\text{C} \\ 1 & T \geq 60^\circ\text{C} \end{cases} \quad (57)$$

Da ein spunghaftes Anwachsen die realen Verhältnisse nur unzureichend widerspiegelt, wurde die Temperaturabhängigkeit im relevanten Temperaturbereich durch diese ausgleichende (und stetige) Funktion „verschmiert“ (vgl. Abb. 45): Die quadratische Abhängigkeit wurde gewählt, um die simulierten Temperaturverteilungen den gemessenen Werten anzunähern.

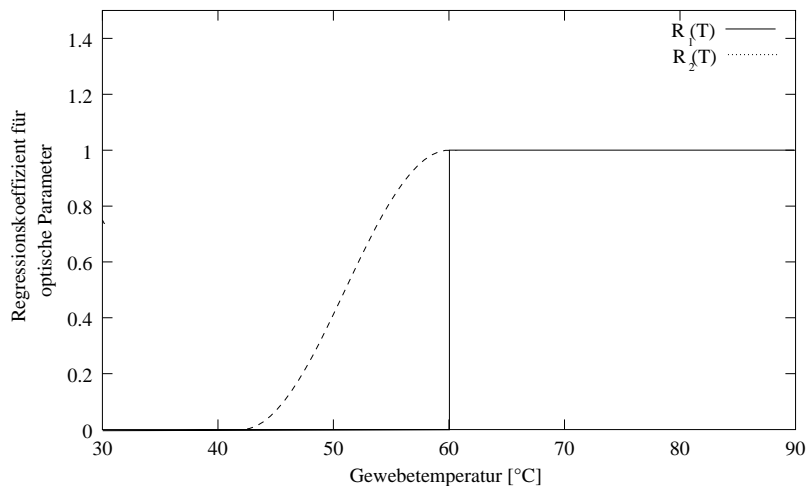


Abb. 45. Verschiedene Modellierungen der Temperaturabhängigkeit der optischen Parameter. Die normierten Werte sind aus den Gleichungen (56) für $\mathfrak{R}_1(T)$ und (57) für $\mathfrak{R}_2(T)$ berechnet worden.

7.2 Prinzip des Algorithmus

Zur Berechnung der Wärmeleitung durch Konduktion wurde die Wärmeleitungsgleichung mit der Methode der *Finiten Differenzen* gelöst. Dabei wird das betrachtete Gebiet in ein Gitter zerlegt und die Lösungsfunktion der Differentialgleichung an den Gitterpunkten berechnet. Das entstehende lineare Gleichungssystem kann mit Hilfe der Anfangs- und Randbedingungen iterativ gelöst werden. Bei der eindimensionalen Wärmeleitungsgleichung sind die relevanten Variablen die Ortskoordinate x und die Zeitkoordinate t . Es muß dann also ein zweidimensionales Netz mit den Maschenweiten Δx und Δt gebildet werden, wobei die Gitterpunkte die Koordinaten $x_n = n\Delta x$, ($n = 0, \dots, N$) und $t_m = m\Delta t$, ($m = 0, \dots, M$) haben. Die Näherungswerte für die gesuchten Funktionswerte $f(x_n, t_m) = f_{n,m}$ werden durch Approximation der partiellen Differentialgleichung an

einem inneren Punkt $P(x_n, t_m)$ bestimmt. Dazu wird die Ableitung nach dem Ort durch den sogenannten zentralen Differenzenquotienten ersetzt:

$$\frac{\partial f}{\partial x}(P) \approx \frac{f_{n+1,m} - f_{n-1,m}}{2\Delta x} \quad , \quad (58)$$

$$\frac{\partial^2 f}{\partial x^2}(P) \approx \frac{f_{n+1,m} - 2f_{n,m} + f_{n-1,m}}{\Delta x^2} \quad . \quad (59)$$

Für die Ableitung nach t benötigt man den Vorwärtsdifferenzenquotienten:

$$\frac{\partial f}{\partial t}(P) \approx \frac{f_{n,m+1} - f_{n,m}}{\Delta t} \quad . \quad (60)$$

Die so angewandte Diskretisierung der Differentialgleichung führt zur expliziten Methode von *Richardson*. In diesem Fall ist die Bedingung der absoluten Stabilität genau dann erfüllt, wenn

$$\Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{2\kappa} \quad . \quad (61)$$

Diese Einschränkung kann man durch die implizite Methode von *Crank-Nicolson* umgehen. Sie unterscheidet sich von der expliziten Methode dadurch, daß die zweite Ableitung durch das arithmetische Mittel der beiden zweiten Differenzenquotienten ersetzt wird [Sch]. Die berechneten Funktionswerte in den Gitterpunkten als Lösung des linearen Gleichungssystems stellen nur Näherungen für die exakten Werte der Lösungsfunktion dar. Der Diskretisierungsfehler der expliziten Methode nach *Richardson* ist von erster Ordnung bezüglich der Zeitintegration und zweiter Ordnung bezüglich der Ortsdiskretisierung. Mit anderen Worten verringert sich bei Halbierung der Maschenweite Δx der Fehler für die Ortskoordinaten etwa auf den vierten Teil.

Für das kugelsymmetrische Problem wurde das sphärische Volumen in konzentrische Schalen der Dicke $\Delta r = 0.5$ mm eingeteilt ($n=100$). Als Applikatorrand wurde die innerste Sphäre ($r_0 = 0.5$ mm) angenommen. Die Oberfläche dieser Kugel entspricht derjenigen eines zylindrischen Applikators mit einem Durchmesser und einer Länge von jeweils 1 mm.

Die zu lösende Wärmeleitungsgleichung lautet:

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} - \kappa \Delta\right)T(t, r) = \frac{1}{\rho c}S(t, r) \quad . \quad (62)$$

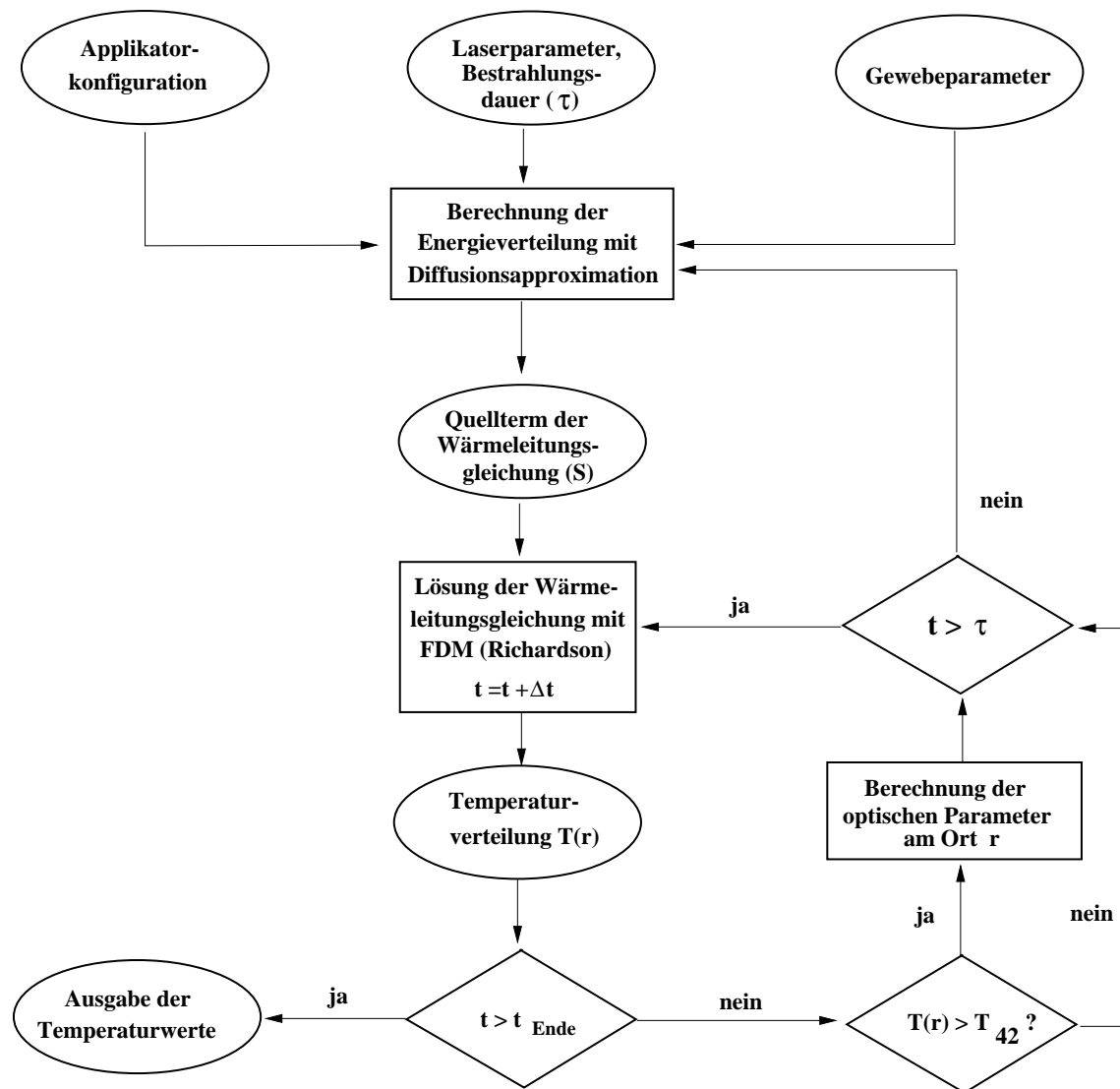


Abb. 46. Prinzip des Algorithmus zur Simulation der Wärmeverteilung bei LITT

In Kugelkoordinaten erhält man folgenden Ausdruck für die entsprechende Differenzgleichung:

$$\begin{aligned} \frac{T_{n,m+1} - T_{n,m}}{\Delta t} - \kappa \left(\frac{T_{n+1,m} - 2T_{n,m} + T_{n-1,m}}{\Delta r^2} + \frac{2}{r} \frac{T_{n+1,m} - T_{n-1,m}}{2\Delta r} \right) \\ = \frac{1}{\rho c} S_n(t, r) \quad . \end{aligned} \quad (63)$$

Dies führt auf die Gleichung

$$T_{n,m+1} = \alpha_- T_{n-1,m} + \alpha_+ T_{n+1,m} + \beta T_{n,m} + \xi_n \quad (0 < n < 100), \quad (64)$$

mit:

$$\begin{aligned}
\alpha_{\pm} &= p \left(1 \pm \frac{\Delta r}{r} \right) \quad , \\
\beta &= 1 - 2p \quad , \\
p &= \kappa \frac{\Delta t}{\Delta r^2} \quad , \\
\xi_n &= \frac{S_n}{\rho c} \Delta t = \frac{\mu_a I_n}{\rho c} \Delta t \quad , \\
I_n &= \frac{B}{r_n} \exp\{-\mu_{eff} r_n\} \quad .
\end{aligned} \tag{65}$$

Mit der Symmetrieüberlegung ($T_{-1} = T_1$) folgen die Randbedingungen

$$\begin{aligned}
T_{0,m+1} &= T_{0,m} + 2p (T_{1,m} - T_{0,m}) \quad , \\
T_{100,m+1} &= T^0 \quad ,
\end{aligned} \tag{66}$$

und man erhält 101 Gleichungen für die 101 unbekanntenen Temperaturen – das Gleichungssystem ist eindeutig lösbar. Die Anfangsbedingung ist durch die Temperaturverteilung $T_{n,0} = \xi_n$ gegeben, also der Erwärmung des Gewebes nach einer Bestrahlung von Δt Sekunden. Danach wird in äquidistanten Zeitschritten das Gleichungssystem jeweils gelöst und in jedem Durchlauf die in dieser Periode erzeugte Temperaturerhöhung ξ_n hinzuzugediert. Das Prinzip des Algorithmus ist in Abb. 46 wiedergegeben.

Im dreidimensionalen Fall wurde das betrachtete Volumen in kubische Volumenelemente der Kantenlänge $a = 1$ mm unterteilt. Die Koordinaten der Punkte des Ortsgitters lauten nun bei gleicher Maschenweite $\mathbf{r}_j = (o, p, q) \cdot \Delta x$, und für die Differenzgleichung ergibt sich:

$$\begin{aligned}
T_{o,p,q,m+1} &= \tilde{T}_{o,p,q,m} + \xi_{o,p,q} \quad , \\
\tilde{T}_{o,p,q,m} &= \chi \cdot \left\{ T_{o+1,p,q,m} + T_{o-1,p,q,m} + T_{o,p+1,q,m} + T_{o,p-1,q,m} + \right. \\
&\quad \left. T_{o,p,q+1,m} + T_{o,p,q-1,m} - 6 T_{o,p,q,m} \right\} \quad ,
\end{aligned} \tag{67}$$

$$\xi_{o,p,q} = \frac{\mu_a I(\mathbf{r}_j)}{\rho c} \Delta t \quad (\mathbf{r}_j \neq \mathbf{r}_i) \quad ,$$

$$\chi = \frac{\kappa \Delta t}{\Delta x^2} \quad .$$

Die $I(\mathbf{r}_j)$ sind durch Gleichung (53) gegeben. Die Anfangs- und Randbedingungen werden entsprechend den Überlegungen im eindimensionalen Fall transformiert. Die Lösung ist stabil für $\chi \leq 8$ ($\kappa \approx 0.1 \text{ mm}^2/\text{s}$).

7.3 Ergebnisse bei einer Punktquelle

In der Abb. 47 sind die Temperaturprofile für eine einzelne Punktquelle dargestellt. Bei konstanter Laserleistung (Nd:YAG, $\lambda = 1064 \text{ nm}$) strebt die Temperaturverteilung für eine Bestrahlungszeit $t \rightarrow \infty$ gegen einen stationären Wert, denn die Schädigungszone kann nicht beliebig groß werden. Nach Abschalten der Quelle wird im Abstand von 10 mm das Temperaturmaximum etwas später erreicht als in einer Entfernung von 5 mm, da die Wärme mit einer Geschwindigkeit von etwa 1 mm s^{-1} fließt [Nie96]. Die Koagulationszone beträgt nach 12 min etwa 9.5 mm.

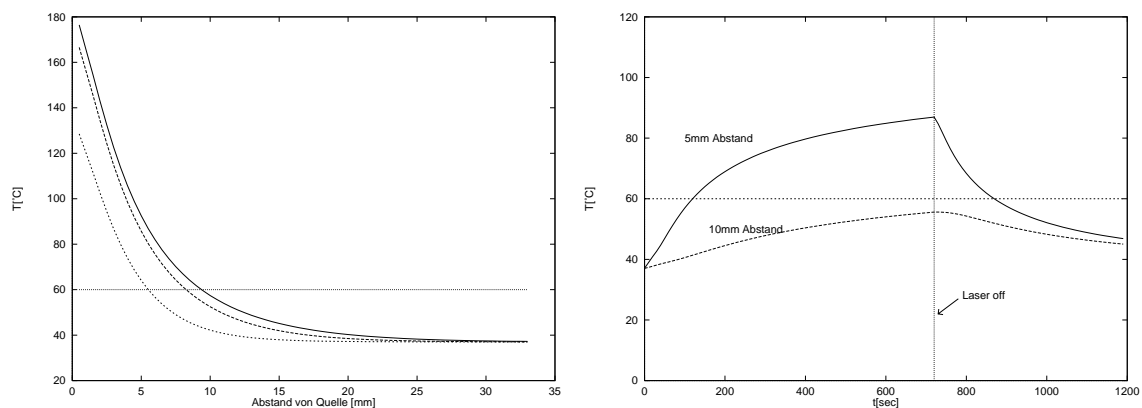


Abb. 47. Simuliertes Temperaturprofil (links) nach 2 min, 7 min, 12 min und zeitlicher Temperaturverlauf (rechts) bei LITT in Schweineleber (Punktquelle (Nd:YAG), 3.4 Watt, Bestrahlungszeit 12min, Anfangstemperatur 37°C)

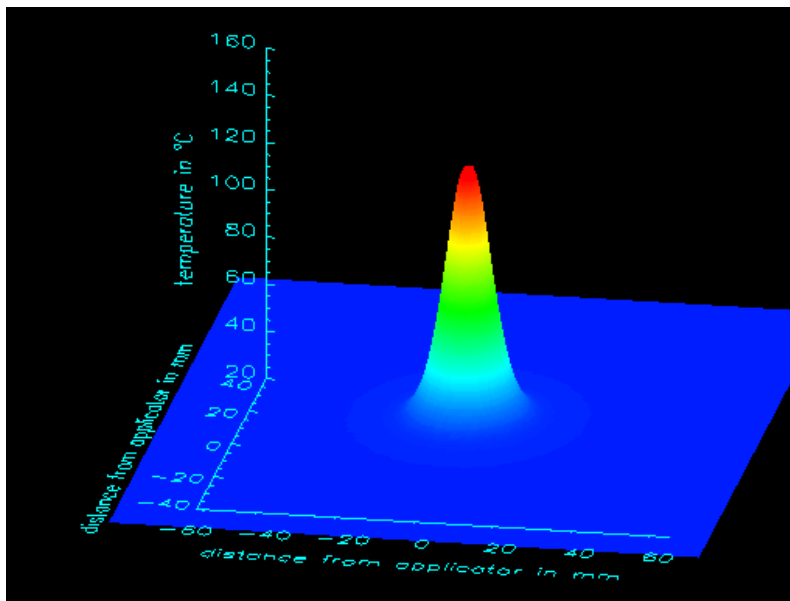


Abb. 48. Dreidimensionale Darstellung des simulierten Temperaturprofils: Auftragung der Temperatur über dem Quellabstand

Im dreidimensionalen Plot der Abb. 48 ist zu sehen, daß das Temperaturprofil in Lebergewebe sehr steil abfällt. Das liegt zum einen an der geringen Eindringtiefe des Laserlichts bei diesem Gewebetyp. Weiterhin ist in Applikatornähe auch die Näherung der Diffusionsapproximation nicht mehr gültig (s.o.), und die Temperaturen sind in Wirklichkeit auch nicht so hoch wie die hier berechneten. Für das letztere spricht, daß die nach der Simulation zu erwartende Karbonisation des Gewebes in den meisten Fällen nicht zu entdecken war. Bei den Gewebeexperimenten sind bei einer Leistung von 4 W, einer mittleren Bestrahlzeit von 5.5 min und einer Anfangstemperatur von 20°C in der aufgeschnittenen Gewebeschicht sichtbare, ellipsenförmige Gewebenekrosen mit den Abmessungen $(12 \pm 1) \times (15 \pm 1) \text{ mm}^2$ erzielt. Die entsprechende Simulation liefert einen Durchmesser der 60°C - Isotherme von ebenfalls 12 mm – vergleichbar der realen radialen Ausdehnung. In axialer Richtung ist erwartungsgemäß keine Übereinstimmung zu erzielen.

7.4 Ergebnisse zur Multifaser-Simulation

Die hier vorgestellten Ergebnisse beziehen sich im folgenden auf Muskelgewebe, das wiederum als vollständig homogen angenommen wird. Die Voxelgröße der quaderförmigen Elemente beträgt 1 mm^3 , die Zeitabstände der Berechnungsschritte $\Delta t = 1 \text{ sec}$ (Stabilitätsbedingung). Um die *Dirichlet*-Bedingungen einhalten zu können, dürfen die Quellen nicht zu nahe am Rand des Volumens platziert werden – andernfalls ergäben sich hier Artefaktbildungen in den Temperaturverläufen. Da sich die Berechnung der optischen Parameter durch aufwendige Regressionen nachteilig auf das Laufzeitverhalten des Programmes auswirkt, wurde bei der dreidimensionalen Simulation auf das sprunghafte Ansteigen des Regressionskoeffizienten \Re zurückgegriffen²¹. Trotzdem dauert die Berechnung bei einem Gitter mit 10^6 Knotenpunkten noch pro Zeitschritt Δt 21.4 sec (Pentium 233 MHz) – also einige Stunden für die Simulation einer 30-minütigen Lasertherapie.

Abbildung 49 zeigt das Ergebnis einer Simulation eines Standardapplikators der Länge 20 mm. Die Temperaturverteilung ist für eine Laserleistung von 3.4 W nach

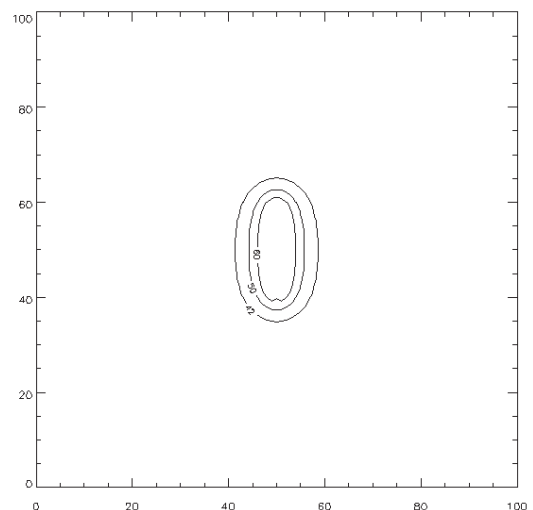


Abb. 49. Simulation eines zylinderförmigen Applikators durch Überlagerung von 20 Punktlichtquellen. Darstellung der 42°C, 50°C und 60°C - Isotherme (Einheit der Koordinatenachsen: mm)

²¹ Für den koagulierten Zustand mußten aus Mangel an Literaturwerten abgeschätzte Werte verwendet werden

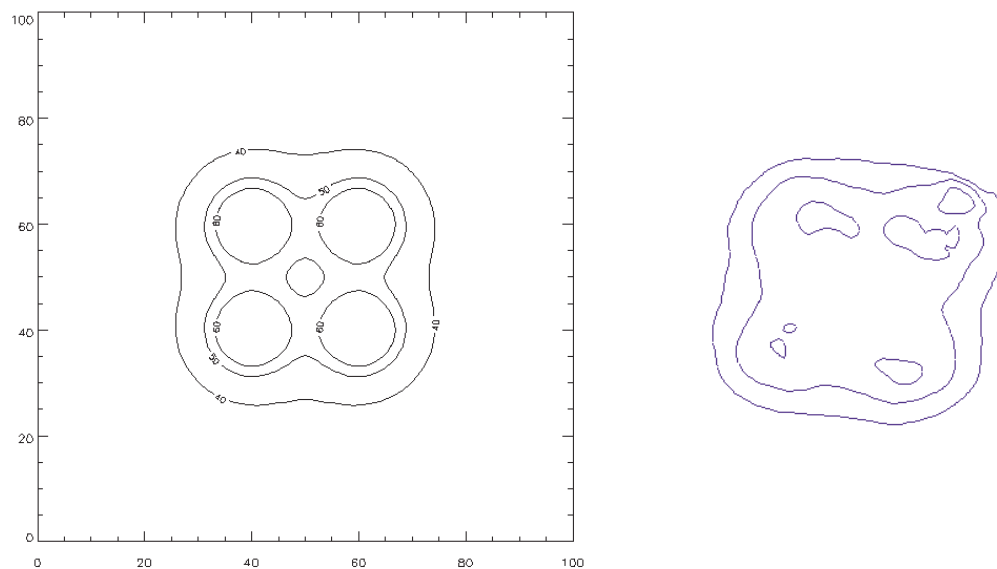


Abb. 50. Simulation einer Vierfaser-Applikation bei einem Faserabstand von 25 mm und gemessene MR-Werte in Muskelgewebe

einer Zeit von 4 min dargestellt (Ausgangstemperatur: 37°C). Die Isothermenflächen in Applikatorebene geben die reale Situation erwartungsgemäß deutlich besser wieder, sind aber nicht ganz von elliptischer Form. Durch eine Modulation der einzelnen Punktquellenstärken entsprechend der Abstrahlcharakteristik des Applikators sind hier noch Verbesserungen zu erzielen.

In der Abb. 50 ist die Simulation einer Vierfaser-Applikation in rechteckiger Konfiguration dargestellt. Zum Vergleich ist noch einmal das experimentelle Ergebnis für eine Laserleistung von $4 \times 5 \text{ W}$ (10 min, 16°C) gezeigt. Die simulierte Temperatursenke in der Mitte der Faseranordnung ist nicht zu erkennen. Das Temperaturprofil einer unsymmetrischen Faserkonfiguration mit unterschiedlichen Quellstärken ist in Abb. 51 zu sehen.

Die Berechnungen zeigen, daß die Modellierung durch Diffusionsapproximation vernünftige Ergebnisse liefert und eine Alternative zu den Monte-Carlo-Methoden darstellt. Ein Vergleich der Experimente mit den simulierten Werten ist aber nicht sinnvoll, da das Modell noch nicht ausgereift ist: Insbesondere die Temperaturen in Applikatornähe sind durchweg zu hoch berechnet worden. Insofern müßten die Randbedingungen an den Applikatoroberflächen auf andere Weise behandelt werden. Auch bezüglich der Intensitätsverteilung in Fasernähe sollte das Modell modifiziert werden. Mit den entsprechenden Änderungen wird auf der Grundlage dieses Programms eine Simulation der LITT-Behandlung in Zukunft möglich sein.

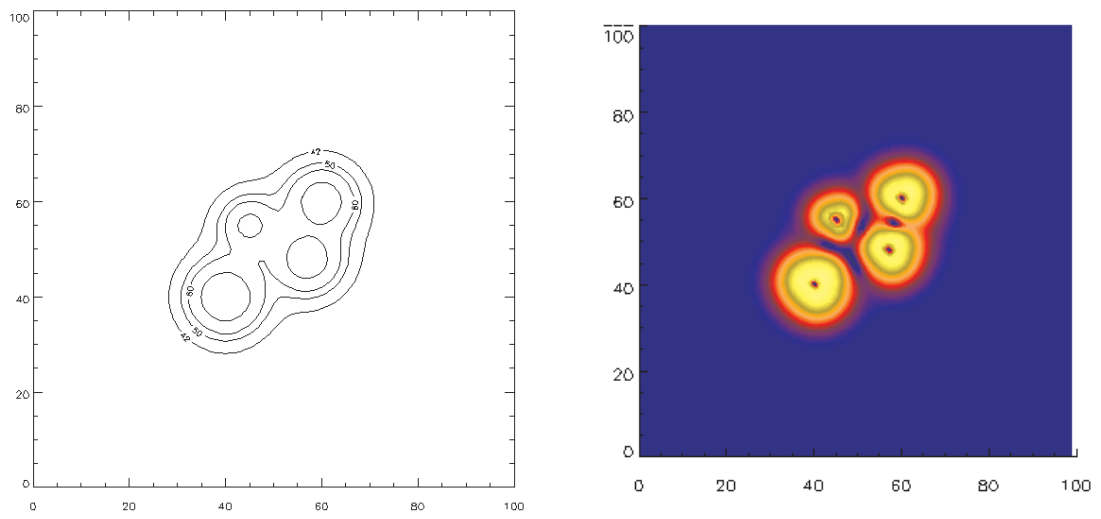


Abb. 51. Simulation eines irregulären Temperaturprofils (5.1 W, 1.7 W, 3.4 W, 3.4 W; Bestrahlungsdauer: 5 min, Ausgangstemperatur: 37°C; Einheit der Koordinatenachsen: mm)



8 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit aktuellen Fragestellungen der Laserinduzierten Thermotherapie. Dies sind vor allem die Steigerung der Effektivität, das heißt die Behandlung großvolumiger Tumoren mit möglichst geringer Beeinträchtigung des Patienten, und die Verbesserung einer tumorkonformen Bestrahlung. Um diese Ziele zu erreichen, sind Therapiekontrolle und -planung von besonderer Bedeutung. Im Hintergrund der Studien stand die Untersuchung der Anwendbarkeit der LITT in der Gynäkologie, wobei es hier eine Reihe von Indikationen gibt (Zwillings-Transfusions-Syndrom, Cervixkarzinom, Mammakarzinom, Gebärmutterleiomyom). Die Größe von Gebärmutter-Leiomyomen beispielsweise (bis Kindskopfgröße) macht deutlich, daß für eine Behandlung von großvolumigen Tumoren eine effiziente Laserbestrahlung von Nöten ist.

Darum wurde ein Streulichtapplikator aus Quarzglas entwickelt, der auf dem Prinzip der Volumenstreuung beruht. Das Ziel einer isotropen Abstrahlcharakteristik konnte hierdurch zwar erreicht werden, die erhoffte Effektivitätssteigerung durch das effizientere Streuverhalten im Vergleich zu den bisher verwendeten LITT-Applikatoren blieb aber aus. Dennoch konnte gezeigt werden, daß mit diesem neuartigen, leicht herstellbaren Streuapplikator eine sehr homogene und diesbezüglich reproduzierbare Bestrahlung von Gewebe möglich ist. In verschiedenen Arbeitsgruppen wurde mit Hilfe einer Applikator Kühlung eine deutliche Vergrößerung der Koagulationszonen erzielt [Vog98, Rus]. Das hier getestete Kühlungsprinzip des Quarzglasstreuers brachte keine zusätzliche Steigerung an Effektivität. Könnte die Kühlung aber so konzipiert werden, daß die Kühlflüssigkeit den Streukörper umfließt, lassen die wissenschaftlichen Veröffentlichungen hierzu eine deutliche Vergrößerung der induzierten Läsion vermuten.

Die Aufgabe einer großvolumigen Tumorbehandlung kann auch durch die Verwendung von mehreren Fasern gelöst werden. Hierzu wurde ein Multifaser-System entwickelt, das die gleichzeitige Applikation von bis zu vier Fasern ermöglicht. Die Gewebeerperimente mit der Bestrahlung durch zwei LITT-Fasern zeigen an, daß die simultane Applikation eine deutliche Effektivitätssteigerung gegenüber einer sequentiellen Bestrahlung bedeutet. Es wurde eine Vergrößerung der Koagulationszone von 60 - 70 % gemessen. Die Vergrößerung des Koagulationsvolumens konnte bei den hier verwendeten Bestrahlungsparametern auf einen Anstieg um 100% abgeschätzt werden. Ein weiterer Vorteil der simultanen Bestrahlung ist die Möglichkeit, an einem bestimmten Ort dieselbe Temperaturerhöhung der Einzelfaserapplikation zu erreichen, während das Karbonisationsrisiko an der Applikatoroberfläche reduziert werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Bei Einzelfaser-Bestrahlungen von großen Tumoren bedarf es sehr langer Behandlungszeiten oder sogar mehrerer Therapiesitzungen. Der Einsatz von zusätzlichen Fasern erlaubt eine weitere Steigerung der Effektivität. Dabei muß aber vor dem Hintergrund der klinischen Anwendung abgewogen werden, ob der instrumentelle Mehraufwand einer minimal-invasiven Behandlung noch gerecht wird. So gibt es Indikationen, bei denen Multifaser-Applikationen nicht angebracht sind – beispielsweise die Behandlung eines Hirntumors, bei der die Zugänge zum Operationsherd sehr beschränkt sind, weil eine Beeinträchtigung wichtiger Areale vermieden werden muß. Die Veröffentlichungen zu den Applikationen von bis zu vier Fasern an zahlreichen Patienten bestätigen jedoch, daß durchaus die Notwendigkeit solcher Bestrahlungstechniken besteht.

Die Experimente mit symmetrischen Faserkonfigurationen zeigen, daß bei Multifaser-Anwendungen homogenere Bestrahlungen des Zielvolumens möglich sind. Durch den Überlapp der einzelnen Temperaturverteilungen werden Spitzenwerte mit der Gefahr einer unkontrollierbaren Karbonisation vermieden. Am Rand der bestrahlten Volumina fallen die Temperaturen aber immer noch recht flach ab. Dies liegt an der Wärmeleitung im Gewebe und ist somit unvermeidbar. Infolgedessen wird es bei dieser therapeutischen Laserbehandlung immer eine ausgeprägte Region im behandelten Organ geben, in dem es zu reversiblen Gewebeveränderungen kommt. Dies ist vor dem Hintergrund einer Therapieplanung ungünstig, da das behandelte Volumen nur abgeschätzt werden kann.

Um diesem Problem entgegenzutreten wurde die Möglichkeit eines quantitativen Temperaturmonitorings evaluiert. Der Schwerpunkt der aktuellen Forschung liegt unbestritten auf der Erprobung der Therapie-Überwachungsmethoden mit Hilfe der Magnet-Resonanztomographie [Ket, Rei, Ols]. In diesem Projekt wurde hierzu eine am Deutschen Krebsforschungszentrum entwickelte Methode angewendet, die auf der Bestimmung der T_1 -Relaxationszeit mit Hilfe der Saturation-Recovery-TurboFLASH - Sequenz beruht. Diese erlaubt eine dreidimensionale Temperaturbestimmung in Echtzeit und damit eine potentielle Annäherung an das Ziel, die endgültig entstehende Koagulationsnekrose im Voraus möglichst genau bestimmen zu können. Anhand der *in vitro* - Gewebestudien an Muskel- und Lebergewebe des Hausschweins konnte gezeigt werden, daß die Temperaturbestimmung mit einer räumlichen Auflösung von mindestens $1.0 \times 1.0 \times 5.0 \text{ mm}^3$ und einer Meßgenauigkeit von 1°C in Muskelgewebe möglich ist (Lebergewebe: 3.3°C). Die Ergebnisse lassen sich nicht ohne weiteres auf die *in vivo* - Situation übertragen; insbesondere die schlechtere Temporauflösung bei Lebergewebe hat gezeigt, daß der Blutanteil eine wichtige Rolle spielt. Abhängig von der Lokalisation eines Tumors (Bewegungsartefakte bei der MR-Bildgebung im Abdominalbereich) und des Gewebetyps ist aber durchaus mit der klinischen Anwendung dieses Verfahrens zu rechnen, da es im schlechtesten Fall immer noch ein qualitatives Temperatur-Monitoring erlaubt.

Die Möglichkeit der quantitativen MR-Thermometrie gibt erst denjenigen LITT-Bestrahlungstechniken einen Sinn, welche die Anpassung der Isothermenflächen an das Tumorumfassen zum Ziel haben. Eine tumorkonforme Bestrahlung ohne das Vorhandensein einer genauen Kontrolle der induzierten Temperaturverteilung wäre bei diesen thermischen

Verfahren kaum möglich. Aus der Existenz der Konformations-Strahlenbehandlungen der Strahlentherapie entstand die Hauptmotivation dieser Arbeit, auch bei der Laserbestrahlung eine optimale Anpassung des behandelten Volumen an das Tumolvolumen zu ermöglichen. Hierzu wurde auch das Multifaser-System entwickelt und unter MR-Kontrolle in Gewebestudien eingesetzt. Obwohl gezeigt werden konnte, daß (abweichend von den konvex geformten Läsionen der Einzelfaseranwendungen) durch die Multifaser-Bestrahlungstechniken konkave Isothermenflächen erzeugt werden, ist – aufgrund der vollkommen anderen physikalischen Wechselwirkungsarten im Vergleich zur Strahlentherapie – eine Volumen Anpassung nur sehr eingeschränkt möglich. Dies liegt in erster Linie an der Wärmeleitung, da nach den Gesetzen der Thermodynamik immer eine gleichmäßige Wärmeausbreitung stattfindet. Es sollte aber möglich sein, durch zuvor berechnete Variation der Bestrahlungstechniken während der Therapie (Modulation der Leistung, sequentieller Einsatz der Fasern) dieses Verhalten im Sinne des Behandlungsziels zu verbessern. In der realen Situation ist durch die Durchblutung eine natürliche Wärmesenke vorhanden, welche die resultierenden Isothermenflächen beeinflussen wird. Die Induzierung volumenangepaßter Läsionen muß erst in weiteren *in vivo* - Studien untersucht werden.

Für eine sinnvolle Therapieplanung wird eine Simulation benötigt, welche die dreidimensionale Temperaturverteilung im Zielvolumen berechnet. Erst neuerdings werden in den führenden Arbeitsgruppen die Untersuchungen hierzu auf die Multifaser-Bestrahlungstechniken ausgeweitet [Rog99]. Die dreidimensionale Simulation von mehreren Lichtquellen war auch Gegenstand dieser Arbeit. Es konnte gezeigt werden, daß die Modellierung der Intensitätsverteilung durch konsequente Anwendung der Diffusionsapproximation auch ohne die zeitraubende Berechnung durch Monte-Carlo-Methoden möglich ist. Das schlechte Laufzeitverhalten des Simulationsprogrammes könnte durch Lookup-tables bezüglich der Gewebeparameter und bei entsprechender Speicherkapazität auch bezüglich der Intensitätsverteilung selbst erheblich verbessert werden. Eine Reduktion der Knotenpunkte des zugrundeliegenden Gitters ist nicht angebracht, da dann die simulierten Werte nur schlecht mit den Meßdaten übereinstimmen. Die Vergrößerung der Zeitintervalle der Berechnung ist aber bis zu einem gewissen Grade möglich.

Um aus dieser Simulation die Grundlage für ein Bestrahlungsplanungsprogramm zu schaffen, müßten die Randbedingungen und die Intensitätsverteilung noch genauer behandelt werden. Aber selbst bei einer Temperaturberechnung, die eine Übereinstimmung mit den gemessenen Werten liefert, ist das eigentliche Ziel einer volumenkonformen Bestrahlungsplanung – die optimale Anpassung der Isothermenflächen – nicht erreicht. Das Problem läßt sich nämlich ohne Zusatzannahmen nicht invers rechnen, oder in anderen Worten: Durch die Temperaturdynamik ist es nicht möglich, von einem komplex geformten Isothermenprofil eindeutig auf eine (temperaturabhängige) Intensitätsverteilung zurückzuschließen. Die Erstellung eines Optimierungsalgorithmus für die Dosisberechnung wird dadurch sehr schwierig. Trotzdem haben Simulationen durchaus ihren Sinn, da in einer klinischen Anwendung nach Lokalisation der Applikatoren, noch vor der eigentlichen Therapie durch Eingabe der Bestrahlungsparameter in ein Programm verschiedene Szenarien

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

durchgespielt werden können. Anders als in der Strahlentherapie muß aber während der Behandlungsprozedur die Kontrolle mittels Thermometrie gegeben sein, da erst dadurch der behandelnde Arzt weiß, wann die Therapie zu beenden ist.

Die Behandlung von Tumoren erfolgt in vielen Fällen durch Kombinationstherapien, also z.B. eine Strahlentherapie in Verbindung mit einer Chemotherapie. Nachdem sich die Laser-induzierte Thermotherapie in verschiedenen klinischen Disziplinen nach und nach als neues Tumorbehandlungsverfahren etabliert, wird neuerdings auch die Kombination mit der Strahlentherapie untersucht [Mac]. Dies zeigt, daß die LITT immer neue Anwendungsgebiete findet und sich zu einem gewichtigen Faktor in der Bekämpfung von Krebs entwickeln wird.

Literatur

- [Ada] G. ADAM, O. HITTMAIR: Wärmetheorie. Vieweg, Braunschweig, 1988
- [Aga] R. AGAH, J.A. PEARCE, A.J. WELCH, M. MOTAMED: Rate Process Model for Arterial Tissue Thermal Damage: Implications on Vessel Photocoagulation. *Lasers in Surgery and Medicine* 15, 1994, S. 176
- [Alb] D. ALBRECHT, C.T. GERMER, C. ISBERT, J.P. RITZ, A. ROGGAN, G. MÜLLER, H.J. BUHR: Interstitial laser coagulation: Evaluation of the effect of normal liver blood perfusion and the application mode on lesion size. *Lasers Surg Med* 23, 1998, S. 40
- [Anz91] Y. ANZAI, R.B. LUFKIN, D.J. CASTRO, K. FARAHANI, B.A. JABOUR, L.J. LAYFIELD, R. UD-KOFF, W.N. HANAFEE: MRI-guided interstitial Nd:YAG laser phototherapy: dosimetry study of acute tissue damage in an in vivo model. *JMRI* 1, 1991, S. 553
- [Anz92] Y. ANZAI, R.B. LUFKIN, S. HIRSCHOWITZ, K. FARAHANI, D.J. CASTRO: MRI-Histopathologic correlation of thermal injuries induced with interstitial Nd:YAG laser irradiation in the chronic model. *JMRI* 2, 1992, S. 671
- [Bet] M. BETTAG, E. KUNESCH, T. KAHN: Neurological and functional changes after laser-induced interstitial thermotherapy (LITT) of brain tumors. in [Rog95], S. 382
- [Beu95] J. BEUTHAN, B. GEWIESE, F. FOBBE, J. BOESE-LANDGRAF, M. DEIMLING, A. ROGGAN, K.J. WOLF, G. MÜLLER: Investigations of MRI sequences (spin-echo, turbo-FLASH) for laser-induced thermotherapy monitoring. in [Rog95], S. 279
- [Beu92] J. BEUTHAN, B. GEWIESE, K.J. WOLF, G. MÜLLER: Die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) - biophysikalische Aspekte ihrer Anwendung. *Minimal Invasive Medizin* 3, 1992, S. 102
- [Bis] H. BISSWANGER: Enzymkinetik: Theorie und Methoden. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1994
- [Boh99a] C. BOHRIS: Temperaturmessung mit der Magnet-Resonanz-Tomographie zur Überwachung von medizinischen Thermotherapien mit Laser oder Ultraschall. Dissertation Naturwiss. Math. Gesamtfakultät, Univ. Heidelberg, 1999
- [Boh99b] C. BOHRIS, W.G. SCHREIBER, J. JENNE, I. SIMIANTONAKIS, R. RASTERT, H.J. ZABEL, P. HUBER, R. BADER, G. BRIX: Quantitative MR temperature monitoring of high intensity focused ultrasound therapy. *Magn Res Imag* 17(3), 1999
- [Bow] S.G. BOWN: Phototherapy of tumours. *World J Surg* 1983, 7, S. 700
- [Car] H.S. CARSLAW, J.C. JAEGER: Conduction of heat in solids. Clarendon Press, Oxford, 1986
- [Chp] R. CHAPMAN: New therapeutic technique for treatment of uterine leiomyomas using laser-induced interstitial thermotherapy (LITT) by a minimal invasive method. *Lasers Surg Med* 22, 1998, S. 171

LITERATUR

- [Cht] J.C. CHATO: Selected thermophysical properties of biological materials. in [Shi85] Vol. II, S. 413
- [Cho] D. CHOLEWA, F. WACKER, A. ROGGAN, J. WALDSCHMIDT: Magnetic resonance imaging: Controlled interstitial laser therapy in children with vascular malformations. *Lasers Surg Med* 23, 1998, S. 250
- [Col] L. COLLATZ: The numerical treatment of differential equations. Springer Verlag, Heidelberg, 1960
- [Cum] L. CUMMINS, M. NAUENBERG: Thermal effects of laser radiation in biological tissue. *Biophysical Journal* 42, 1983, S. 99
- [Dav] M. DAVIS, J. DOWDEN, A. STEGER, P. KAPADIA, P. WHITING: A mathematical model for interstitial laser treatment of tumors using four fibers. *Lasers Med Sci* 4, 1989, S. 41
- [Dow] J. DOWDEN, T. JORDAN, P. KAPADIA: Temperature distribution produced by a cylindrical etched fibre tip in laser treatment of tumours by local hyperthermia. *Lasers Med Sci* 3, 1988, S. 47
- [Gem] M.J.C. VAN GEMERT, J.P. HULSENBERGEN HENNING: A model approach to laser coagulation of dermal vascular lesions. *Archives of Dermatological Research* 270, 1981, S. 429
- [Ger97] C.T. GERMER, D. ALBRECHT, A. ROGGAN, C. ISBERT, H.J. BUHR: Experimental study of laparoscopic laser induced thermotherapy for liver tumours. *Br J Surg* 84, 1997, S. 317
- [Ger98] C.T. GERMER, A. ROGGAN, J.P. RITZ, C. ISBERT, D. ALBRECHT, G. MÜLLER, H.J. BUHR: Optical properties of native and coagulated human liver tissue and liver metastases in the near infrared range. *Lasers Surg Med* 23, 1998, S. 194
- [Gie] K. GIERING, O. MINET, I. LAMPRECHT, G. MÜLLER: Review of thermal properties of biological tissues. in [Rog95], S. 45
- [Hal] T. HALLDORSSON, J. LANGERHOLC: Thermodynamic analysis of laser irradiation of biological tissue. *Applied Optics* 17 (24), 1978, S. 3948
- [Hil] R. VAN HILLEGERSBERG: Ultrasonography of laser-induced coagulation of hepatic metastases. in [Rog95], S. 288
- [Hon] J. HONERKAMP, H. RÖMER: *Klassische Theoretische Physik*. Springer Verlag, Heidelberg, 1989
- [Ish78] A. ISHIMARU: *Wave Propagation and Scattering in Random Media*. Academic Press, New York, 1978
- [Ish89] A. ISHIMARU: Diffusion of Light in turbid material. *Applied Optics* 28 (12), 1989, S. 2210
- [Iva] K. IVARSSON, J. OLSRUD, C. STURESSON, P.H. MÖLLER, B.R. PERSSON, K.G. TRANBERG: Feedback interstitial diode laser (805 nm) thermotherapy system: Ex vivo evaluation and mathematical modeling with one and four-fibers. *Lasers Surg Med* 22, 1998, S. 86
- [Jai] R.K. JAIN: Analysis of heat transfer and temperature distributions in tissues during local and whole-body hyperthermia. in [Shi85] Vol. II, S. 3

- [Jud] M.M. JUDY, J.L. MATTHEWS, B.L. ARONOFF, D.F. HULTS: Soft tissue studies with 805 nm diode laser radiation: thermal effects with contact tips and comparison with effects of 1064 nm Nd:YAG laser radiation. *Lasers in Surgery and Medicine* 13, 1993, S. 528
- [Kah95] T. KAHN, M. BETTAG, F. ULRICH, H.J. SCHWARZMAIER, T. HARTH, U. MÖDDER: MRI guidance of laser induced interstitial thermotherapy of brain tumors: three-year experience. in [Rog95], S. 325
- [Kah98] T. KAHN, T. HARTH, J. KIWIT, H.J. SCHWARZMAIER, C. WALD, U. MÖDDER: In vivo MRI thermometry using a phase-sensitive sequence: Preliminary experience during MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors. *JMRI* 8, 1998, S. 160
- [Ket] J. KETTENBACH, K. KURODA, N. HATA, P. MORRISON, N.J. McDANNOLD, D. GERING, P. SAVIROONPORN, G.P. ZIENTARA, P.M. BLACK, R. KIKINIS, F.A. JOLESZ: Laser-induced thermotherapy of cerebral neoplasia under MR tomographic control. *Min Inv Therapy* 7(6), 1998, S. 589
- [Kur] R. KUREK, D. WALLWIENER, D. POLLMANN, U. HAHN, D. HEBERLING, G. BASTERT, H. MÜSUS, G. MARTSCHOKE, J. RAIF: Sculpted Fibers, Fortschritt in der Nd:YAG-Laser-Kontakt-Technik? - Ergebnisse einer physikalischen, morphometrischen und klinischen Studie. *Lasermedizin* 10, 1994, S. 194
- [Mac] M.G. MACK, T. VOGL, K.C. EICHLER, P.K. MÜLLER, R. STRAUB, A. ROGGAN, R. FELIX: Laser-induced thermoablation of tumours of the head and neck under MR tomographic control. *Min Inv Therapy* 7(6), 1998, S. 573
- [Man] F. MANNS, P.J. MILNE, X. GONLES-CIRRE, D.B. DENHAM, J. PAREL, D.S. ROBINSON: In situ temperature measurements with thermocouple probes during laser interstitial thermotherapy (LITT): Quantification and correlation of a measurement artifact. *Lasers Surg Med* 23, 1998, S. 94
- [Mue] U.G. MÜLLER-LISSE, A.F. HEUCK, M. THOMA, R. MUSCHTER, P. SCHNEEDE, E. WENINGER, S. FABER, A. HOFSTETTER, M.F. REISER: Predictability of the size of laser-induced lesions in T1-weighted MR images obtained during interstitial laser-induced thermotherapy of benign prostatic hyperplasia. *JMRI* 8, 1998, S. 31
- [Mus94] R. MUSCHTER, A. HOFSTETTER, S. HESSEL: Laser Induced Thermotherapy of Benign Prostatic Hyperplasia. *Minimal Invasive Medizin* 5 (2) , 1994, S. 51
- [Mus95] R. MUSCHTER, M. ZELLNER, S. HESSEL, A. HOFSTETTER: Die interstitielle laserinduzierte Koagulation (ILK) der Prostata zur Therapie der benignen Hyperplasie (BPH). *Urologe [A]* 34, 1995, S. 90
- [Neu] C. NEUBERT, A. PFANNENSTEIN: Modellierung und Simulation energieapplizierender Therapieverfahren am Beispiel der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT). *Lasermedizin* 11, 1995, S. 34
- [Nau] W.H. NAU, R.J. ROSELLI, D.F. MILAM: Measurement of thermal effects on the optical properties of prostate tissue at wavelengths of 1064 and 633nm. *Lasers Surg Med* 24, 1999, S. 38
- [Nie91] M.H. NIEMZ, E.G. KLANCNICK, J.F. BILLE: Plasma-mediated ablation of corneal tissue at 1053nm using a Nd:YLF oscillator/regenerative amplifier laser. *Lasers Surg Med* 11, 1991, S. 426

LITERATUR

- [Nie96] M.H. NIEMZ: Laser-tissue interactions. Fundamentals and Applications. Springer Berlin, Heidelberg, New York (1996)
- [Ols] J. OLSRUD, R. WIRESTAM, S. BROCKSTEDT, A.M. NILSSON, K.G. TRANBERG, F. STAHLBERG, B.R. PERSSON: MRI thermometry in phantoms by use of the proton resonance frequency shift method: application to interstitial laser thermotherapy. *Phys Med Biol* 43(9), 1998, S. 2597
- [Ort] K. ORTH, D. RUSS J. DÜRR, R. HIBST, R. STEINER, H.G. BEGER: Thermo-controlled device for inducing deep coagulation in the liver with the Nd:YAG laser. *Lasers Surg Med* 20, 1997, S. 149
- [Ped] F. PEDROTTI, L.PEDROTTI, W. BAUSCH, H. SCHMIDT: *Optik: eine Einführung*. Prentice Hall, München, 1996
- [Phi] C. PHILLIP, J. SHALTOUT, F. ZGODA, H.P. BERLIEN: Zur Problematik von Temperaturmessungen mit Thermoelementen während Laserbestrahlung in streuenden Medien. *Lasermedizin* 8, 1992, S. 188
- [Rei] P. REIMER, C. BREMER, C. HORCH, C. MORGENROTH, T. ALLKEMPER, G. SCHUIERER: MR-monitored LITT as a palliative concept in patients with high grade gliomas: preliminary clinical experience. *J Magn Reson Imaging* 8(1), 1998, S. 240
- [Rog93] A. ROGGAN, G. MÜLLER: Computer Simulations for the Irradiation Planning of LITT. *Minimal Invasive Medizin - MEDTECH* 4 (2) , 1993, S. 18
- [Rog94a] A. ROGGAN, D. ALBRECHT, H.P. BERLIEN, J. BEUTHAN, C. GERMER, H. KOCH, W. WODRICH, G. MÜLLER: Development of an application-set for intraoperative and percutaneous laser-induced interstitial thermotherapy. *Proc. SPIE 2327 Medical Applications of Lasers*, 1994, S. 253
- [Rog94b] A. ROGGAN, A.HANDKE, K. MILLER, G. MÜLLER: Laser Induced Interstitial Thermotherapy of Benign Prostatic Hyperplasia. *Minimal Invasive Medizin* 5 (2) , 1994, S.55
- [Rog94c] A. ROGGAN, G. MÜLLER: 2D-computer simulations for real-time irradiation planning of laser induced interstitial thermotherapy (LITT). *Proc. SPIE 2327 Medical Applications of Lasers*, 1994
- [Rog94d] A. ROGGAN, H. ALBRECHT, K. DÖRSCHEL, O. MINET, G. MÜLLER: Experimental set-up and Monte-Carlo model for the determination of optical tissue properties in the wavelength range 330-1100 nm. *SPIE Vol. 2323 Laser Interaction with Hard and Soft Tissue II*, 1994
- [Rog95] A. ROGGAN, G. MÜLLER (EDITORS): *Laser-induced interstitial thermotherapy*. SPIE-The International Society for Optical Engineering, Bellingham, Washington, 1995
- [Rog95a] A. ROGGAN, K. DÖRSCHEL, O. MINET, D. WOLFF, G. MÜLLER: Optical Properties of biological tissues in the near-infrared wavelength range: review and measurements. in [Rog95], S. 10
- [Rog95b] A. ROGGAN, G. MÜLLER: Dosimetry and computer-based irradiation planning for laser-induced interstitial thermotherapy (LITT). in [Rog95], S. 45
- [Rog95c] A. ROGGAN, D. ALBRECHT, H.P. BERLIEN: Application equipment for intraoperative and percutaneous laser-induced interstitial thermotherapy (LITT). in [Rog95], S. 224
- [Rog99] A. ROGGAN, J. BEUTHAN, S. SCHRÜNDER, G. MÜLLER: Diagnostik und Therapie mit dem Laser. *Physikalische Blätter* 55(3), 1999, S. 25

- [Roh] E. ROHDE, C.M. PHILLIP, H.P. BERLIEN: Monitoring of interstitial laser-induced thermotherapy with color-coded duplex sonography (CCDS). in [Rog95], S. 267
- [Rus] D. RUSS, K. ORTH, R. STEINER: The potential of laser-induced interstitial thermotherapy to treat liver metastases. *Min Inv Therapy* 7(6), 1998, S. 519
- [Sch] H.R. SCHWARZ: *Numerische Mathematik*. Teubner Verlag, Stuttgart, 1986
- [Schu] C.P. SCHULZE, T. KAHN, T. HARTH, H.J. SCHWARZMAIER, R. SCHOBER: Correlation of neuropathologic findings and phase-based MRI temperature maps in experimental laser-induced interstitial thermotherapy. *JMRI* 8, 1998, S. 115
- [Schw95] H.J. SCHWARZMAIER, R. KAUFMANN, T. KAHN, F. ULRICH: Applicators for the Laser-Induced Thermo-Therapy - Basic Considerations and new developments. in [Rog95], S. 249
- [Schw98] H.J. SCHWARZMAIER, I.V. YAROSLAVSKY, A.N. YAROVSLAVSKY, V. FIEDLER, F. ULRICH, T. KAHN: Treatment Planning for MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors - the role of blood perfusion. *JMRI* 8, 1998, S. 121
- [Shi85] A. SHITZER, R. C. EBERHART (EDITORS): *Heat transfer in medicine and biology, Vol I & II*. Plenum Press, New York, 1985
- [Shi85a] A. SHITZER: General Analysis of the Bioheat Equation. in [Shi85] Vol. I, S. 231
- [Shi85b] A. SHITZER: On the relationship between temperature, blood flow, and tissue heat generation. in [Shi85] Vol. I, S. 395
- [Soh] C. SOHN, D. WALLWIENER, R. KUREK, U. HAHN, M. SCHIESSER, G. BASTERT: Treatment of the Twin-Twin Transfusion Syndrome: Initial Experience Using Laser-Induced Interstitial Thermotherapy. *Fetal Diagn Ther* 11, 1996, S. 390
- [Ste] A.C. STEGER, P. SHORVON, K. WALMSLEY, R. CHISHOLM, S.G. BOWN, W.R. LEES: Ultrasound features of low power interstitial laser hyperthermia. *Clinical Radiology*, 46, 1992, S. 88
- [Stp93] B. STEPANOW, G. BRIX, R. BADER, W.J. LORENZ: A novel method for fast temperature mapping. *Proc. SMRM*, 1993, S. 742
- [Stp95] B. STEPANOW: *Entwicklung einer Methode der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) zur schnellen Erfassung und Darstellung von Temperaturverteilungen im Gewebe*. Dissertation Naturwiss. Math. Gesamtfakultät, Univ. Heidelberg, 1995
- [Stu95] C. STURESSON, S. ANDERSSON-ENGELS, S. SVANBERG: Numerical model for the temperature increase in surface-applied laser-induced thermotherapy with applications to tumor blood flow estimations. in [Rog95], S. 157
- [Stu97] C. STURESSON, S. ANDERSSON-ENGELS: Tissue temperature control using a water-cooled applicator: implications for transurethral laser-induced thermotherapy of benign prostatic hyperplasia. *Med Phys* 24, 1997, S. 461
- [Stu98] C. STURESSON: Interstitial laser-induced thermotherapy: Influence of carbonization on lesion size. *Lasers Surg Med* 22, 1998, S. 51

LITERATUR

- [Sva] L.O. SVAASAND, T. BOERSLID, M. OEVERAASEN: Thermal and optical properties of living tissue. *Lasers Surg Med* 5, 1985, S. 589
- [Taz] H. TAZAKI, N. DEGUCHI, S. BABA, Y. IMAI, J. NAKASHIMA: Magnetic resonance imaging following microwave thermotherapy, laser ablation and transurethral resection in patients with BPH. *Urologe [A]* 34, 1995, S. 105
- [Tra] R.A. TRACZ, D. R. WYMAN, P.B. LITTLE, R.A. TOWNER, W.A. STEWART, S.W. SCHATZ, B.C. WILSON, P.W. PENNOCK, E.G. JANZEN: Comparison of magnetic resonance images and the histopathological findings of lesions induced by interstitial laser photocoagulation in the brain. *Lasers in Surgery and Medicine* 13, 1993, S. 45
- [Vog96] T. VOGL, N. WEINHOLD, P. MÜLLER, C. PHILLIP, A. ROGGAN, M.G. MACK, J.O. BALZER, H. EICHSTÄDT, G. BLUMHARDT, H. LOBECK, R. FELIX: Erste klinische Erfahrungen zur MR-gesteuerten laserinduzierten Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen im präoperativen Einsatz. *Fortschr. Röntgenstr.* 164(5), 1996, S. 413
- [Vog97a] T. VOGL, M.G. MACK, R. STRAUB, A. ROGGAN, R. FELIX: Percutaneous MRI-guided laser-induced thermotherapy for hepatic metastases for colorectal cancer. *Lancet* 350(9070), 1997, S. 29
- [Vog97b] T. VOGL, P.K. MÜLLER, M.G. MACK, N. WEINHOLD, W.R. SCHOLZ, R. HAMMERSTINGL, C. PHILLIP: MRT-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie (LITT) in der Onkologie. *Medizin im Bild* 2, 1997, S. 31
- [Vog98] T. VOGL, M.G. MACK, A. ROGGAN, R. STRAUB, K.C. EICHLER, P.K. MÜLLER, V. KNAPPE, R. FELIX: Internally cooled power laser for MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of liver lesions: initial clinical results. *Radiology* 209(2), 1998, S. 381
- [Wal95a] D. WALLWIENER, R. KUREK, C. SOHN, U. HAHN, B. AYDENIZ, D. POLLMANN, G. BASTERT, W. MÜLLER: Study of the on-line monitoring by ultrasonography of the spreading of tissue necrosis in heterogenous tissue induced by interstitial thermotherapy. in [Rog95], S. 366
- [Wal95b] D. WALLWIENER, R. KUREK, U. HAHN, D. POLLMANN, B. AYDENIZ, C. SOHN, G. BASTERT, W. MÜLLER: Laser-induced interstitial thermotherapy (LITT) versus high-frequency induced thermotherapy (HFTT). in [Rog95], S. 542
- [Wal94] D. WALLWIENER, R. KUREK, D. POLLMANN, M. KAUFMANN, H. SCHMIT, G. BASTERT, F. FRANK: Palliative therapy of Gynecological Malignancies by Laserinduced Interstitial Thermotherapy. *Lasermedizin* 10, 1994, S. 44
- [Wei] W.S. WEINBERG, R. BIRNGRUBER, B. LORENZ: The change in light reflection of the retina during therapeutic laser-photocoagulation. *IEEE Journal of Quantum Electronics* 20 (12), 1984, S. 1481
- [Wel84] A.J. WELCH: The thermal response of laser irradiated tissue. *IEEE Journal of Quantum Electronics* 20 (12), 1984, S. 1471
- [Wel85] A.J. WELCH: Laser irradiation of tissue. in [Shi85] Vol. II, S. 135
- [Wym92] D.R. WYMAN, W. M. WHELAN, B. C. WILSON: Interstitial Laser Photocoagulation: Nd:YAG 1064 nm optical fiber source compared to point heat source. *Lasers in Surgery and Medicine* 12, 1992, S. 659

- [Wym93] D.R. WYMAN: Selecting Source Locations in Multifiber Interstitial Laser Photocoagulation. *Lasers in Surgery and Medicine* 13, 1993, S. 656
- [Wym94] D.R. WYMAN, B. C. WILSON, K. ADAMS: Dependence of Laser Photocoagulation on Interstitial Delivery Parameters. *Lasers in Surgery and Medicine* 14, 1994, S. 59
- [Wym95] D.R. WYMAN, W. M. WHELAN, B. C. WILSON: Investigations of large vessel cooling during interstitial laser heating. *Medical Physics* 22, 1995, S. 105
- [Wym97] D.R. WYMAN, S.W. SCHATZ, J. MAGUIRE: Comparison of 810 nm and 1064 nm wavelengths for interstitial laser photocoagulation in rabbit brain. *Lasers Surg Med* 21, 1997, S. 50

Liste der Veröffentlichungen

Klingenberg M., Martschoke M., Niemz M.H.: *8-Kanal-Temperaturmeßgerät für die LITT*. Waidelich W., Waidelich R., Waldschmidt J. (Hrsg.): *Laser in der Medizin – Vorträge der 11. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Lasermedizin und des 13. Internationalen Kongresses LASER 97*. Springer Verlag, Heidelberg, Berlin, New York, 1998: S. 201

Klingenberg M., Kurek R., Bohris C., Niemz M.H., Aydeniz B., Brix G., Wallwiener D.: *Temperaturmonitoring bei Laserinduzierter Interstitieller Thermotherapie (LITT)*. *Arch Gynecol Obstet* 262 (suppl.1), 1998: S. 161

Bohris C., Klingenberg M., Schreiber W.G., Niemz M.H., Simiantonakis I., Wallwiener D., Bader R., Brix G.: *Quantitative MR temperature monitoring during laser-induced interstitial thermotherapy (LITT)*. *Proceedings of the sixth meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*. Berkley, 1998: S. 2001

Bohris C., Klingenberg M., Niemz M.H., Wallwiener D., Bader R., Brix G.: *MR-Temperaturmonitoring während Laserinduzierter interstitieller Thermotherapie (LITT)*. Voigtmann L., Geyer P.: *Medizinische Physik 98 – 29*. Wissenschaftliche Tagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik e.V., Dresden, 1998: S. 295

Klingenberg M., Niemz M.H.: *Efficient laser coagulation by multiple application of surface and volume scatterers*. Submitted for publication in “Applied Physics B“ (Received: 08.12.1998, manuscript number: 8800 B)

Klingenberg M., Bohris C., Niemz M.H., Bille J.F., Kurek R., Wallwiener D.: *Multi-fiber application in laser-induced interstitial thermotherapy under on-line MR control*. Submitted for publication in “Lasers in Medical Science“ (Received: 07.04.1999, reference number: LMS # 99A63)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. J. Bille, der mein Interesse an der Medizinphysik geweckt hat, und es mir mit der Betreuung der Arbeit ermöglichte, meine Kenntnisse auf diesem Gebiet zu vertiefen.

Herrn Prof. Dr. W. Schlegel für die Übernahme des Zweitgutachtens aber auch für die Anregungen für meine Arbeit durch die vielen Weiterbildungsveranstaltungen zur Strahlentherapie.

Herrn Dr. M. Niemz für die Betreuung und die Unterstützung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. D. Wallwiener und Herrn Dr. R. Kurek für die finanzielle Unterstützung des Projekts, für die Bereitstellung des Lasers und des zugehörigen Equipments und für die Hilfestellung in medizinisch relevanten Fragen.

Christian Bohris für die tolle Zusammenarbeit bei der gemeinsamen Durchführung der Experimente.

Marcus Götz, Frieder Lösel und Kai Drüen für die Übernahme des Korrekturlesens.

Herrn Stadler von der Glasbläserei für die Bearbeitung des Quarzgutmaterials. Herrn Lamade und der gesamten Mechanischen Werkstatt für den Bau der optischen Halterungen. Frau Dürr für die Unterstützung bei den Fotoarbeiten.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für die tolle Atmosphäre und die fachliche Unterstützung.

Burkard Groh für die Hilfe bei der Erstellung der Poster und die fachlichen Erörterungen zum Radsport.

Den Leuten aus dem Graduiertenkolleg „Tumordiagnostik und -Therapie“ für das hervorragende Arbeitsklima. Insbesondere Ecki, Dirk, Klaus, Kai und Lodda für die Fußballmeetings, Doppelkopfabende etc. — und natürlich für die schönen Aufenthalte in London, Hamburg, Berlin, Oberharmersbach und St. Martin.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie und meinen Eltern danken.