

# In-vitro-Untersuchungen zur gepulsten Laserangioplastie in flüssigem und gasförmigem Medium

Von M. Zwaan<sup>1</sup>, U. Behnle<sup>2</sup>, R. Engelhardt<sup>2</sup>, A. Vogel<sup>2</sup>, W. Kloess<sup>1</sup>, R. Birngruber<sup>2</sup> und H.-D. Weiss<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Radiologie (Direktor: Prof. Dr. H.-D. Weiss) und

<sup>2</sup> Medizinisches Laserzentrum (Direktor: Prof. Dr. R. Birngruber)

der Medizinischen Universität zu Lübeck

## Zusammenfassung

**Ziel:** An einem Gefäßmodell sollte die Wirkung des gepulsten Farbstofflasers in flüssigem Medium mit einer Hochgeschwindigkeitskamera dokumentiert und als Alternative eine Angioplastie in Gasatmosphäre in vitro untersucht werden.

**Material und Methode:** Die Applikation des Laserpulses (Farbstofflaser 630 nm Wellenlänge) wurde mit einer Hochgeschwindigkeitskamera im Abstand von 20 µs bis zu 800 µs aufgenommen. In das wasser- beziehungsweise CO<sub>2</sub>-gasgefüllte Angioplastiemodell aus Silikon-schlauch wurde als Zielpunkt für den Laserpuls ein verkalkter Arterienplaque eingebettet.

**Ergebnisse:** Im mit Flüssigkeit gefüllten Gefäßmodell entwickelte sich nach Laserapplikation eine Kavitationsblase, die sich über den Zeitraum von 0–450 µs vom Radius 0 auf 3 mm ausdehnte und danach kollabierte. Die gebildete Kavitationsblase führte konsekutiv zur Ausdehnung des Gefäßes. Die mittlere Expansionsgeschwindigkeit der Kavitationsblase betrug 80 m/s in den ersten 20 µs, die Auslenkgeschwindigkeit der Schlauchwand 10 m/s. Verglichen mit diesem Versuch in Flüssigkeit lag unter Gasatmosphäre keine Kavitationsblase oder Auslenkung der Gefäßwand vor.

**Schlußfolgerung:** Bei einer Laserangioplastie mit diesen extremen Auslenkgeschwindigkeiten liegt es nahe, eine Gefäßwandschädigung anzunehmen. Damit könnte ein Restenosereiz gesetzt werden. Es ist zu vermuten, daß eine Angioplastie unter Gasatmosphäre schonender ist.

## Schlüsselwörter

Laser – Laserangioplastie

## In vitro studies on pulsed laser angioplasty in liquid and gaseous medium

**Purpose:** In a vascular model the mechanisms of a pulsed dye laser working in a liquid and a gaseous environment was tested and documented by means of a high-speed camera.

**Methods:** The pulse application (630 nm wavelength) on a target of calcified arterial plaque material was detected at intervals of 20 µs up to 800 µs total time.

**Results:** In water the laser beam created a cavitation bubble which expanded from 0 to 450 µs from a radius 0 to 3 mm and collapsed afterwards. The average expansion velocity of the bubble was 80 m/s in the first 20 µs and the resulting velocity of the tube model wall was 10 m/s. Compared with gaseous atmosphere there was no bubble and consecutively no wall stress.

**Conclusion:** It is obvious that laser angioplasty causes wall stress and destruction of different vascular layers. This might be the initial stimulation for restenosis. In gaseous atmosphere laser angioplasty should be more protective.

## Key words

Laser – Laser angioplasty

## Einleitung

Mitte der achtziger Jahre hielt die thermische, später die gepulste Laserangioplastie als rekanalisierendes angioplastisches Verfahren ihren Einzug in die Radiologie (6). Sie galt als Hoffnungsträger bei Patienten mit Gefäßstenosen oder Verschlüssen, die mittels konventioneller Technik nicht entsprechend behandelbar waren (14). Alternativ sollten bessere Langzeitergebnisse gegenüber der Ballonangioplastie erzielt werden (1).

Bei den ersten klinisch angewandten Lasersystemen handelte es sich um aus der Urologie bekannte thermische Laser, die über eine Verkohlungs- und Koagulation des Gewebes eine Rekanalisation ermöglichten (3). Andere spezifisch für die Angioplastie entwickelte Systeme waren gepulste Lasersysteme, wie der Excimer-Laser oder der Farbstofflaser, die Gewebematerial abblättern und über die kurzzeitig zugeführten Energien in vitro auch Kalk vaporisieren (8,17). Diese Systeme fanden jedoch trotz einer ursprünglichen Euphorie wegen der fehlenden Überlegenheit gegenüber der Ballonangioplastie keinen Einzug in die Routine, was in mehreren Studien nachgewiesen wurde (9,11).

Bei den klinischen an Patienten durchgeführten Studien wurde der eigentliche Angioplastiemechanismus der gepulsten Laser durch In-vitro-Vorarbeiten erklärt (4, 15, 16). In eingehenden tierexperimentellen Untersuchungen wurde das Ablationsverhalten verschiedener Laser unter diversen physikalischen Modifikationen untersucht, wobei in diesen In-vivo-Studien das Angioplastieergebnis (10), jedoch nicht der Angioplastievorgang selber Beachtung fand, da eine dafür notwendige Zeitauflösung des Angioplastievorgangs im Mikrosekundenbereich nicht stattfand. Van Leeuwen u. Mitarb. (12, 13) zeigten erstmals im Tiermodell eine Blasenformation als Angioplastieeffekte des gepulsten Holmium- und Excimer-Lasers, welche mit Hochgeschwindigkeitsfotografie aufgenommen wurde.

Da wir im Rahmen von Angiographien und Angioskopien Kohlendioxidangiographien anfertigten (19, 20) und in einer tierexperimentellen Untersuchung Laserangioplastien in Kohlendioxid durchführten, war eine daraus abgeleitete Arbeitshypothese, daß eine Laserangioplastie in Gas ohne sekundäre Begleiteffekte stattfindet, wie etwa die Gefäßwanddehnung durch eine in Flüssigkeit erzeugte Plasmablase. Ziel unserer Studie war es, diese These zu überprüfen und an einem Gefäßmodell die Wirkung des gepulsten Farbstofflasers mit einer Hochgeschwindigkeitskamera zu dokumentieren. Als alternative Methode sollte eine Angioplastie in Gasatmosphäre in vitro untersucht werden, um die Gefäßwandzerstörung, wie sie van Leeuwen u. Mitarb. mitteilten, zu vermeiden.

### Material und Methode

Der experimentelle Aufbau des Angioplastiemodells bestand aus einem 5 mm durchmessenden elastischen Silikonkautschukschlauch mit 0,4 mm Wandstärke. Die Spannungs-Dehnungs-Kennlinie dieses Gefäßmodells wurde durch Gewichtsbelastung (Zugkräfte) ermittelt. Es ergab sich ein Elastizitätsmodul von  $E_s = 2 \text{ N/mm}^2$ , was dem Elastizitätsmodul menschlicher Arterien ( $2-5 \text{ N/mm}^2$ ) entspricht (5). Am Ende dieses vollständig in Wasser befindlichen Silikonkautschukschlauches wurde als Zielpunkt für den Laserpuls ein makroskopisch verkalkter Arterienplaque eingebettet und die Laserfaser senkrecht darauf geführt (Abb. 1). Das Wasser außerhalb des Schlauches diente zur Gewebesimulation, das Wasser innerhalb des Schlauchsystems als Blutsimulation.

Als Lasersystem wurde ein Farbstofflaser (PDI-20, Vuman, England) mit einer emittierenden Wellenlänge von 630 nm und einer Pulsbreite von 2  $\mu\text{s}$  benutzt. Die Energie wurde über eine Faserfaser mit 275  $\mu\text{m}$  Durchmesser geleitet. Die Energie an der Faserspitze betrug 70 mJ. Die Applikation des Laserpulses wurde mittels einer Hochgeschwindigkeitskamera (Imacon 792, Hadland Photonics, England) aufgenommen. Für die Ausleuchtung wurde ein Blitzgerät auf den Laserpuls synchronisiert. Die Aufnahmesequenz der Kamera betrug 140  $\mu\text{s}$  mit jeweils 8 Aufnahmen im Abstand von 20  $\mu\text{s}$ . Um den gesamten Ablauf einer Laserpulsinduktion und deren Wirkung aufnehmen zu können, wurden jeweils um 140  $\mu\text{s}$  verschobene Teilsequenzen in mehrfachen Versuchen aneinandergereiht, so daß in Schritten von 140  $\mu\text{s}$  bis hin zu 800  $\mu\text{s}$  Aufnahmeserien angefertigt wurden.

In einem zweiten Versuchsaufbau wurde in dieses Arterienmodell statt der Wassersäule eine 1 cm hohe  $\text{CO}_2$ -Gassäule eingegeben. Ansonsten waren die Umgebungsbedin-

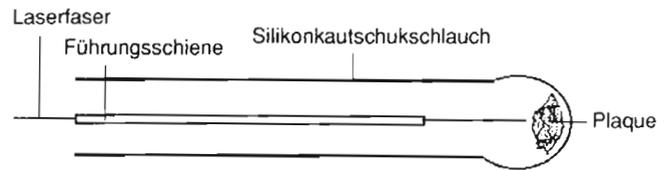


Abb. 1 Aufbau eines Arterienmodells zur Simulation einer Laserangioplastie.

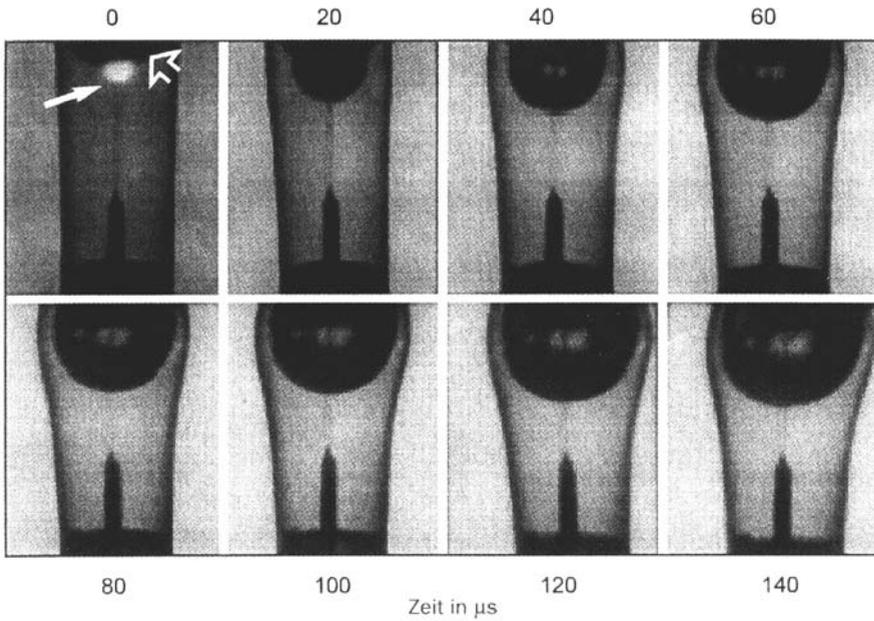
gungen identisch. Die Bilder der Hochgeschwindigkeitskamera wurden jeweils mit Polaroid-Aufnahmen dokumentiert und ausgewertet.

### Ergebnisse

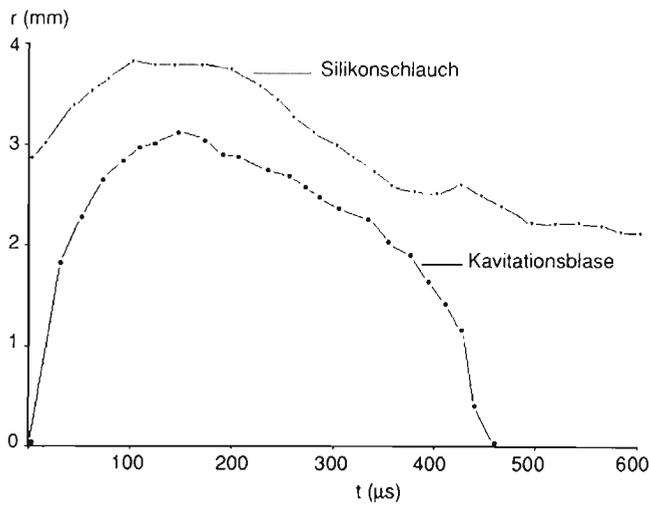
In dem mit Flüssigkeit gefüllten Gefäßmodell entwickelte sich nach Laserapplikation eine Kavitationsblase, die sich über den Zeitraum von 0–450  $\mu\text{s}$  vom Radius 0 auf einen Radius von 3 mm ausdehnte, bevor sie wieder kollabierte (Abb. 2). Das Maximum der Ausdehnung war bei 150  $\mu\text{s}$  gegeben, danach kam es zur Reduktion des Radius unter Zusammenfallen der Kavitationsblase. Die gebildete Kavitationsblase führte konsekutiv zur Ausdehnung des Gefäßes um 1 mm über den Ausgangsradius, was insgesamt dem Faktor 1,4 entspricht (Abb. 3). Nach dem Zusammenfall der Kavitationsblase schwang der Silikonkautschuch nach. Diese Nachschwingung setzte sich gedämpft bis etwa 800  $\mu\text{s}$  fort. Die mittlere Expansionsgeschwindigkeit der Kavitationsblase betrug 80 m/s in den ersten 20  $\mu\text{s}$ , die Auslenkgeschwindigkeit der Schlauchwand 10 m/s. Verglichen mit diesem Versuch in Flüssigkeit liegt unter Gasatmosphäre keine Auslenkung der Gefäßwand vor (Abb. 4).

### Diskussion

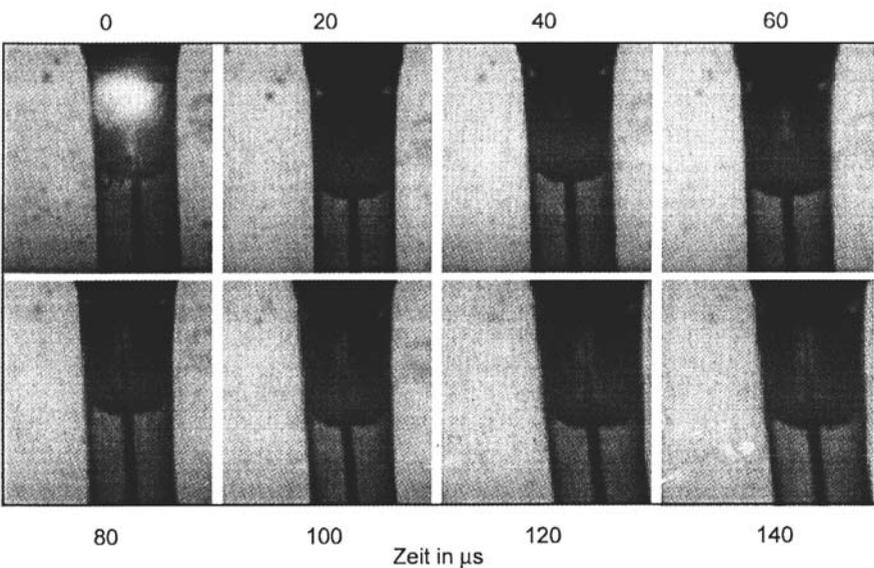
Die Laserangioplastie kann auf verschiedenen Wirkmechanismen beruhen, wobei Dauerstrichlaser nur eine thermische Wirkung im Sinne einer Gewebekoaagulation entfalten. Gepulste Lasersysteme lösen mit steigender Energiedichte eine Vaporisation, eine Fotoablation oder eine Fotodisruption aus. Bei der Fotodisruption tritt ein Plasma mit mechanischer Schockwellenbildung auf. Die Schockwelle ist als „Knall“ hörbar und wird als fotoakustischer Effekt bezeichnet. Dieser fotoakustische Effekt kann ebenfalls durch eine Plasmablase erzeugt werden, wie sie bei der energieärmeren Fotoablation durch das schnelle (Pulsängen im Mikrosekundenbereich) Aufheizen von absorbierender Materie auftritt (7). Das Entstehen einer Kavitationsblase setzt sich aus der Vaporisation und der Plasmablase bei der Fotoablation zusammen. Soll also im Blut ein ablativer Vorgang der Gefäßwand stattfinden, kann der Kavitationsblaseneffekt nicht vermieden werden. Wird die Energiedichte zum Beispiel mittels Pulsverlängerung reduziert, überwiegt der Vaporisationsmechanismus als Ursache der Kavitationsblasenbildung, bei Erhöhung der Energiedichte die Plasmablase.



**Abb. 2** Ausschnitt der Bildsequenz von 20 bis 800  $\mu$ s nach Laserapplikation (Pfeil auf der Faserspitze) auf einen verkalkten Plaque (offener Pfeil) im wassergefüllten Gefäßmodell. Im Zeitraum von 0 bis 140  $\mu$ s schwingt die Kavitationsblase auf, was zur Auslenkung der Gefäßwand führt. Eine Gefäßdilatation auf das 1,4fache ist erkennbar.



**Abb. 3** Zeitlicher Verlauf des Kavitationsblasenradius  $r$  und zeitliche Auslenkung der Schlauchwand.



**Abb. 4** Ausschnitt der Bildsequenz einer Laserapplikation unter Gasatmosphäre (0–140  $\mu$ s), wobei keine Auslenkung des Gefäßdurchmessers erkennbar ist.

Die Hochgeschwindigkeitsfotografie zeigt, daß bei der im Gefäßmodell simulierten gepulsten Laserangioplastie eine Kavitationsblase entsteht, die eine unmittelbare dilatative Wirkung auf die Gefäßwand ausübt. Es kann postuliert werden, daß in Übereinstimmung mit Untersuchungen an anderen Lasern (Holmium, Excimer-Laser) (12,13) dies für alle gepulsten Lasersysteme gilt. Auch wenn in einem transparenten flüssigen Medium gearbeitet wird, wie zum Beispiel in isotoner Kochsalzlösung, und nur der Plaque das Laserlicht absorbiert, entsteht dennoch eine Kavitation. Entscheidend ist, daß der Applikationsort von Flüssigkeit umgeben ist. Dies bedeutet für die Angioplastie, daß der Laser Gewebe nicht schont, sondern, im Gegenteil, ähnliche Effekte wie bei der Ballon-PTA entstehen. Unterschiedlich ist der Zeitfaktor der Dehnung, der bei der Ballonangioplastie im Sekunden- bis Minutenbereich liegt, bei der Laserangioplastie im Mikrosekundenbereich. Dafür muß die Anzahl der Dilatationsvorgänge deutlich höher gehalten werden, so daß teilweise 1000 bis 42 500 Laserpulse für die Rekanalisation nötig sind (8). Es wirken ausgeprägte Auslenkgeschwindigkeiten auf die Gefäßwand von 10 Metern pro Sekunde. Dadurch können sowohl Mikrotraumen als auch größere Intima- und Medialäsionen entstehen, die für eine Restenose verantwortlich sein können (2). Somit kann die klinische Erfahrung, daß die gepulste Laserangioplastie der Ballonangioplastie nicht überlegen ist (11), auch experimentell untermauert werden (12).

Auf der anderen Seite scheint die Kavitationsblasenbildung mit ihrer konsekutiven Gefäßüberdehnung bei extrem rigiden Gefäßsystemen – wie Hämodialysehantosen – als positiven Effekt eine anschließend erfolgreiche Ballonangioplastie zu ermöglichen (18). In diesem Spezialfall scheint die Kavitationsblasenbildung für die Behandlung dieses Gefäßproblems sinnvoll.

Bei der Gasinsufflation im Gefäßmodell zeigt sich, daß das gasförmige Medium per se eine Dehnung der Gefäßwand verhindert, da Gase als kompressible Medien die Expansionswelle auffangen, die bei der explosiven Verdampfung des Plaquematerials entsteht. Es sollten hier weitere experimentelle Untersuchungen erfolgen, um zu klären, ob eine Laserablation ohne dilatierenden Effekt überhaupt sinnvoll ist. Erste eigene vorläufige experimentelle Ergebnisse scheinen dafür zu sprechen, daß eine Ablation in Gas effizienter als in Flüssigkeit ist, da durch die Verdrängung des Blutes vom Applikationsort die Lichttransmission verbessert wird.

### Literatur

- <sup>1</sup> *Biamino, G.*: Cardiovasculäre Laserangioplastie. *Medtech* 1 (1990) 11–15
- <sup>2</sup> *Chervu, A., W. S. Moore*: An overview of intimal hyperplasia. *Surg. Gynecol. Obstet.* 171 (1990) 433–447
- <sup>3</sup> *Cumberland, D. C., T. A. Sanborn, D. I. Taylor, C. L. Welsh, J. K. Guben, D. J. Moore, A. Greenfield, T. J. Ryan*: Percutaneous laser thermal angioplasty: initial clinical results with a laser probe in total peripheral artery occlusions. *Lancet* 1 (1986) 1457–1459

- <sup>4</sup> *Deckelbaum, I. I., J. M. Isner, R. F. Donaldson, R. H. Clarke, S. Laliberte, A. S. Aharon, J. S. Bernstein*: Reduction of laser induced pathologic tissues injury using pulsed energy delivery. *Amer. J. Cardiol.* 56 (1985) 662–667
- <sup>5</sup> *Fung, Y. C.*: Biomechanics – Mechanical properties of living tissues. Springer, New York 1993
- <sup>6</sup> *Ginsburg, R., L. Wexler, R. S. Mitchell, D. Proffitt*: Percutaneous transluminal laser angioplasty for treatment of peripheral vascular disease. *Radiology* 156 (1985) 619–624
- <sup>7</sup> *Helffmann, J.*: Nichtlineare Prozesse. In: *Berlien, H. P., G. Müller* (Hrsg.): *Angewandte Lasermedizin*. Ecomed, Landsberg (1989) II–3.4
- <sup>8</sup> *Huppert, P. E., S. H. Duda, K. K. Haase, K. R. Karsch, C. D. Claussen*: Excimer-Laser-Angioplastie. *Fortschr. Röntgenstr.* 152 (1990) 259–263
- <sup>9</sup> *Huppert, P. E., S. H. Duda, U. Heiber, K. R. Karsch, C. D. Claussen*: Comparison of pulsed laser-assisted angioplasty and balloon angioplasty in femoropopliteal artery occlusions. *Radiology* 184 (1992) 363–367
- <sup>10</sup> *Isner, J. M., D. Gal, P. G. Steg, S. T. DeJesus, A. J. Rongione, K. R. Halaburka, G. A. Slovenkai, R. H. Clarke*: Percutaneous, in vivo excimer laser angioplasty: results in two experimental animal models. *Lasers Surg. Med.* 8 (1988) 223–232
- <sup>11</sup> *Lammer, J., E. Pilger, G. E. Klein, F. J. Karnel, M. Decrinis, S. Thurner*: Prospective, randomized trial of excimer laser versus Nd:YAG laser versus conventional percutaneous transluminal angioplasty: final report. *Radiology* 185 (1992) 179
- <sup>12</sup> *van Leeuwen, T. G., M. J. van der Veen, R. M. Verdaasdonk, C. Borst*: Noncontact tissue ablation by holmium:YSSG laser pulses in blood. *Lasers Sur. Med.* 11 (1991) 26–34
- <sup>13</sup> *van Leeuwen, T. G., L. van Erven, J. H. Meertens, M. Motamedi, M. J. Post, C. Borst*: Origin of arterial wall dissection induced by pulsed excimer and midinfrared laser ablation in the pig. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 19 (1992) 1610–1618
- <sup>14</sup> *Murray, A., R. F. M. Wood, D. C. Mitchell, D. H. Edwards, M. Grasty, R. Basu*: Peripheral laser angioplasty with pulsed dye laser and ball-tipped optical fibers. *Lancet* II (1989) 1471–1474
- <sup>15</sup> *Prince, M. R., T. F. Deutsch, A. H. Shapiro, R. J. Margolis, A. R. Oseroff, J. T. Fallon, J. A. Parrish, R. R. Anderson*: Selective ablation of atheromas using a flashlamp-excited dye laser at 465 nm. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 83 (1986) 7064–7068
- <sup>16</sup> *Prince, M. R., G. M. La Muraglia, P. Teng, T. F. Deutsch, R. R. Anderson*: Preferential ablation of calcified arterial plaque with laser induced plasmas. *IEEE J. Quant. Electron.* QE-23 (1987) 1783–1786
- <sup>17</sup> *Zwaan, M., H.-D. Weiss, H. Kagel, M. Scheu, D. Kummer, E. Rinast, J. H. Göthlin*: In vitro experiments and initial clinical experience in angioplasty, in vascular occlusive disease with a new pulsed dye-laser system. *Europ. Radiol.* 2 (1992) 439–445
- <sup>18</sup> *Zwaan, M., H.-D. Weiss, E. Gmelin, E. Rinast, M. Scheu*: Lasergestützte Ballonangioplastie insuffizienter Hämodialysefisteln. *Fortschr. Röntgenstr.* 159 (1993) 456–460
- <sup>19</sup> *Zwaan, M., D. Kummer-Kloess, H.-D. Weiss, J. Link, R.-M. Schütz*: DSA mit maschinell injiziertem Kohlendioxid: Tierexperimentelle Ergebnisse. *Fortschr. Röntgenstr.* 161 (1994) 75–80
- <sup>20</sup> *Zwaan, M., D. Kummer-Kloess, H.-D. Weiss, R.-M. Schütz, E. Rinast, J. Link*: Angiography and angioscopy with injector-applied carbon dioxide. *Europ. Radiol.* 4 (1994) 389–394

Priv.-Doz. Dr. Martin Zwaan

Institut für Radiologie  
Medizinische Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
D-23538 Lübeck