Aus dem

Laser-Forschungslabor der Laser-Immunologie-Forschungs-Einrichtung (LIFE-Zentrum)

Ludwig-Maximilians-Universität München

Bereichsleitung: Prof. Dr. rer. biol. hum. Ronald Sroka Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

UNTERSUCHUNGEN ZU OPTISCHEN

GLASFASERDIFFUSOREN FÜR MEDIZINISCHE ANWENDUNGEN

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

> vorgelegt von Stephan Ströbl aus München 2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

| Berichterstatter: | Prof. Dr. rer. biol. hum. Ronald Sroka |
|---|--|
| Mitberichterstatter: | PD Dr. Christian Thieke Prof. Dr. Sibylle Ziegler |
| Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: | Dr. Ing. Matthias Domke |
| Dekan: | Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel |
| | |

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2021

IV

"It always seems impossible until it's done."

- Nelson Mandela -

VI

Inhaltsverzeichnis

| Publikationsliste |
|---|
| Abstract |
| Zusammenfassung4 |
| Optische Glasfaserdiffusoren für medizinische Anwendungen5 |
| Medizinisch-Biologischer Hintergrund5 |
| Physikalischer Hintergrund10 |
| Charakterisierung von Diffusoren14 |
| Fazit22 |
| Originalmanuskripte |
| Ultrafast-Laser Manufacture of Radially Emitting Optical Fiber Diffusers for Medical Applications |
| Homogeneously emitting, mechanically stable, and efficient fs-laser machined fibre diffusers for medical applications |
| Investigation of non-uniformly emitting optical fiber diffusers on the light distribution in tissue |
| Literaturverzeichnis |
| Danksagung71 |
| Lebenslauf |
| Persönliche Daten |
| Berufserfahrung73 |
| Schule & Studium |
| Wissenschaftliche Lehre74 |
| Eidesstattliche Versicherung |

PUBLIKATIONSLISTE

Veröffentlichungen in begutachteten Fachmagazinen:

- Stephan Ströbl, Christoph Vonach, Johannes Gratt, Matthias Domke, Ronald Sroka, "Ultrafast-Laser Manufacture of Radially Emitting Optical Fiber Diffusers for Medical Applications", Journal of Laser Micro/Nanoengeneering 14(1), 43-48, (2019), JIF: 0.82
- Stephan Ströbl, Felix Wäger, Matthias Domke, Adrian Rühm, Ronald Sroka, "Homogeneously emitting, mechanically stable, and efficient fs-laser machined fibre diffusers for medical applications", Lasers in Surgery and Medicine, accepted on 12.11.2020, JIF: 3.02
- Stephan Ströbl, Matthias Domke, Adrian Rühm, Ronald Sroka, "Investigation of non-uniformly emitting optical fiber diffusers on the light distribution in tissue", Biomed. Opt. Express 11(7), 3601-3617, (2020), JIF: 3.910
- Maximilian Eisel, **Stephan Ströbl**, Thomas Pongratz, Frank Strittmatter, Ronald Sroka, "*In vitro investigations of propulsion during laser lithotripsy using video tracking*", Lasers Surg. Med. 50, 333-339, (2018), **JIF**: 2.726
- Maximilian Eisel, Stephan Ströbl, Thomas Pongratz, Frank Strittmatter, and Ronald Sroka, *"Holmium:yttrium-aluminum-garnet laser induced lithotripsy: in-vitro investigations on fragmentation, dusting, propulsion and fluorescence*", Biomed. Opt. Express 9, 5115-5128 (2018), JIF: 3.482
- Maximilian Eisel, **Stephan Ströbl**, Thomas Pongratz, Herbert Stepp, Adrian Rühm, Ronald Sroka, *"Investigation of optical properties of dissected and homogenized biological tissue*", J. Biomed. Opt. 23(9), 091418, (2018), **JIF**: 2.367
- Ronald Sroka, Nikolas Dominik, Maximilian Eisel, Anna Esipova, Christian Freymüller, Christian Heckl, Georg Hennig, Christian Homann, Nicolas Höhne, Robert Kammerer, Thomas Kellerer, Alexander Lang, Niklas Markwardt, Heike Pohla, Thomas Pongratz, Claus-Georg Schmedt, Herbert Stepp, **Stephan Ströbl**, Keerthanan Ulaganathan, Wolfgang Zimmermann, Adrian Rühm, *"Research and developments of laser assisted methods for translation into clinical application"*; Frontiers of Optoelectronics 10(3), 239-254, (2017), **JIF**: 1.160
- Maximilian Eisel, Frank Strittmatter, **Stephan Ströbl**, Christian Freymüller, Thomas Pongratz, Ronald Sroka, *"Comparative investigation of multiple-used and single–use flexible endo-scopes for urological interventions"*, Scientific Reports 10(1), 5701, (2020), **JIF**: 4.011

Veröffentlichungen in "Conference Proceedings":

- Stephan Ströbl, Felix Wäger, Matthias Domke, Ronald Sroka, "Efficient and mechanical stable laser machined optical fiber diffuser for clinical applications", Biophotonics Congress: Biomedical Optics 2020 (Translational, Microscopy, OCT, OTS, BRAIN), Clinical and Translational Biophotonics, (2020)
- Stephan Ströbl, Matthias Domke, Tilmann Trebst, Ronald Sroka, "Radiation profile measurement methods for optical light diffusers: comparison of imaging and non-imaging methods", Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions IX, Translation of Lasers and Biophotonics Technologies and Procedures: Toward the Clinic, (2019)
- Christian Freymüller, Maximilian Eisel, Stephan Ströbl, Adrian Rühm, Ronald Sroka, "Investigations on thermography in laser medicine", Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions IX, Translation of Lasers and Biophotonics Technologies and Procedures: Toward the Clinic, (2019)

- Stephan Ströbl, Matthias Domke, Tilmann Trebst, Ronald Sroka, "Comparison of imaging and non-imaging based methods to determine the radiation profile of fiber diffusers for photodynamic therapy", Optical Fibers and Sensors for Medical Diagnostics and Treatment Applications XIX, (2019)
- Ronald Sroka, Thomas Pongratz, Frank Strittmatter, Maximilian Eisel, **Stephan Ströbl**, "In-vitro investigation on fragmentation/dusting and fluorescence during Ho:YAG-Laser induced lithotripsy (Conference Presentation)," Proc. SPIE 10468, Therapeutics and Diagnostics in Urology, (2018)

weitere Konferenzbeiträge:

- Stephan Ströbl, Felix Wäger, Matthias Domke, Ronald Sroka, "Investigations on mechanical stability of laser machined optical fibre tips for medical application", V Summer School Photonics meets Biology, FORTH Institute, Heraklion, Kreta (16-20 September 2019)
- Stephan Ströbl, Christian Freymüller, Matthias Domke, Tilmann Trebst, Ronald Sroka, "Light distribution of optical fiber diffusers in turbid medium derived from air-based measurement methods", Topical Problems in Biophotonics, Nizhniy Novgorod, Russland (27-31 July 2019)
- Stephan Ströbl, Matthias Domke, Tilmann Trebst, Ronald Sroka, "New method to measure the radiation profile of diffuse emitting fibers using a camera sensor", Micro & Nano Engineering Konferenz, Kopenhagen, Dänemark (24-27 September 2018)
- Stephan Ströbl, Matthias Domke, Tilmann Trebst, Ronald Sroka, "*New method to characterize the emission profile of radially emitting fiber diffusers*", Photodynamic Therapy and Photodiagnosis Update, Kochel am See, Deutschland (18-22 September 2018)
- Stephan Ströbl, Christoph Vonach, Johannes Gratt, Matthias Domke, Ronald Sroka, "*Ul-trafast-laser fabrication of optical fiber diffusers for medical applications*", 19th International Symposium on Laser Precision Microfabrication, Edinburgh, Großbritannien (25-28 June 2018)

Erfindungsmeldungen:

- Maximilian Eisel, **Stephan Ströbl**, Ronald Sroka, *Vorrichtung zur bildgestützten, objektiven Quantifizierung und Bewegungsanalyse bei laserinduzierter Lithotripsie*, 29. April 2017, Aktenzeichen 20 2017 002 293.1, Gebrauchsmuster zur Erfindung freigegeben
- Maximilian Eisel, **Stephan Ströbl**, Ronald Sroka, *Vorrichtung zum Schutz endoskopischer Komponenten vor ungewollter Laserapplikation*, 6. Juli 2017, Aktenzeichen 20 2017 003 565.0, Gebrauchsmuster zur Erfindung freigegeben

ABSTRACT

Light-based therapy approaches represent an emerging sub-area of medicine. A distinction can be made between extra- and intracorporal light application. For intracorporeal applications, the light is propagated through an optical fibre which is placed in the treated tissue region. The optical fibres are connected to a light source at the proximal end and have a light applicator at the distal end that ensures that the light is directed into the dedicated tissue region.

Photodynamic therapy is a gentle approach to the targeted treatment of malignant gliomas. The patient is administered a drug, 5-aminolevulinic acid (5-ALA), which accumulates in the tumour cells due to the disturbed blood-brain barrier and increased cell metabolism. In the course of the heme biosynthesis, the 5-ALA is converted via several intermediates into the molecule protoporphyrin IX (PPIX) which serves as photosensitizer. When the tumour tissue is irradiated with light of a wavelength of 635 nm at low power (< 200 mW/cm diffuser length) and is absorbed by the present PPIX molecules. The cellular oxygen is stimulated by intermolecular energy transfers from the PPIX molecules and additional oxygen radicals are formed causing apoptosis and necrosis of the cell.

Another light-based treatment method is the endovenous laser therapy. More specifically, a laser with a power of several watts (25 - 150 W/cm diffuser length) at wavelengths of 980, 1470 and 1940 nm is used to treat varicose veins. The irradiated energy is absorbed by the vein walls, causing thermal damage to the tissue. Coagulated tissue is irreversibly damaged and resorbed by the human body.

Within the scope of this work, it was investigated whether a diffuser can be developed for the described applications with the help of an ultra-short pulse laser. The diffusers were manufactured by means of surface [1] and internal [2] laser processing. It was shown that both methods can be used to manufacture diffusers with uniform emission profiles and high radial emission efficiencies. With regard to mechanical stability, only the internal fibre structuring was able to achieve sufficient stability for clinical practice.

Furthermore, the effects of inhomogeneities in the emission profile of diffusers on the light distribution in the tissue were investigated [3]. For this purpose, a numerical simulation model was developed which accurately characterizes the light distribution in tissue on the basis of an artificially generated emission profile. It was shown that narrow intensity maxima do not influence the light distribution a few millimetres inside of tissue depth. In addition, emission profiles consisting of several adjacent intensity maxima provide a light distribution within the tissue that is equivalent to that of diffusers with a homogeneous emission profile even at small distances from the diffuser surface.

ZUSAMMENFASSUNG

Einen Teilbereich der Medizin stellen lichtbasierte Therapieansätze dar, wobei zwischen extra- und intrakorporaler Applikation unterschieden werden kann. Speziell bei der intrakorporalen Anwendung erfolgt die Lichtleitung häufig mit Hilfe eines Lichtwellenleiters (LWL). Die verwendeten LWL sind am proximalen Ende mit einer Lichtquelle verbunden und haben am distalen Ende einen Lichtapplikator, welcher dafür sorgt, dass Licht gezielt in die betroffene Geweberegion gestrahlt wird.

Die photodynamische Therapie repräsentiert einen schonenden Ansatz zur gezielten Behandlung von malignen Gliomen. Zur Behandlung wird dem Patienten ein Medikament, 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), verabreicht. Dieses lagert sich auf Grund der gestörten Blut-Hirn-Schranke sowie eines erhöhten Zellmetabolismus in den Tumorzellen an. Im Verlauf der Häm-Biosynthese wird das 5-ALA über mehrere Zwischenprodukte in das Photosensibilisator-Molekül Protoporphyrin IX (PPIX) umgewandelt. Wird das Tumorgewebe mit Licht einer Wellenlänge von 635 nm bei niedrigen Leistungen (< 200 mW/cm Diffusorlänge) bestrahlt, wird es von dem dort angereichertem PPIX absorbiert. Durch intermolekulare Energieübertragungen wird der zelluläre Sauerstoff angeregt und es entstehen Sauerstoffradikale, die in der Zelle Apoptose und Nekrose verursachen. Eine weitere lichtbasierte Therapieform ist die endovenöse Lasertherapie. Hier wird eine Leistung von mehreren Watt (25 - 150 W/cm Diffusorlänge) bei Wellenlängen von 980, 1470, 1940 nm zur Behandlung von Varikosen eingesetzt. Die eingestrahlte Energie wird von den Venenwänden absorbiert, wodurch thermische Schädigungen im Gewebe hervorgerufen werden. Koaguliertes Gewebe wird irreversibel geschädigt und vom menschlichen Körper resorbiert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob mit Hilfe eines Ultrakurzpuls-Lasers ein Diffusortyp für die beschriebenen Anwendungen entwickelt werden kann. Es wurden Diffusoren mittels oberflächlicher [1] und interner [2] fs-Laserbearbeitung hergestellt. Mit Hilfe beider Verfahren wurden Diffusoren mit gleichmäßigen Abstrahlprofilen und hohen Auskoppeleffizienz hergestellt. Hinsichtlich der mechanischen Stabilität erreicht nur der durch interne Faserstrukturierung gefertigte Diffusor eine für klinische Zwecke ausreichend erscheinende Stabilität.

Zusätzlich wurden die Auswirkungen von Inhomogenitäten im Abstrahlprofil von Diffusoren auf die Lichtverteilung im Gewebe untersucht [3]. Zu diesem Zweck wurde ein Simulationsmodell entwickelt, welches die Lichtverteilung im Gewebe auf der Basis eines künstlich generierten Abstrahlprofils beschreiben kann. Es konnte gezeigt werden, dass schmale Intensitätsspitzen bereits nach wenigen Millimetern Gewebetiefe keinen Einfluss mehr auf die Lichtverteilung haben. Darüber hinaus bieten Abstrahlprofile, die sich aus mehreren, benachbarten Intensitätsspitzen zusammensetzen, bereits in geringer Gewebetiefe eine Lichtverteilung entsprechend Diffusoren mit homogenem Abstrahlprofil.

OPTISCHE GLASFASERDIFFUSOREN FÜR MEDIZINISCHE ANWENDUNGEN

Diese Arbeit wird als kumulative Dissertation vorgelegt und setzt sich aus drei veröffentlichten Originalmanuskripten [1–3] zusammen. In den drei Manuskripten werden zwei Bearbeitungsstrategien zur Herstellung von Glasfaserdiffusoren vorgestellt [1,2] und ein Ansatz zur Entwicklung von Qualitätskriterien in der Diffusorherstellung gegeben [3]. Die Herstellung basiert einerseits auf der oberflächlichen Strukturierung einer Glasfaser [1] und andererseits auf der internen Strukturierung des Faserkerns ohne Verletzung der Faseroberfläche [2]. Die hergestellten Diffusoren wurden nach klinisch relevanten Kriterien untersucht. Ein Kriterium stellt die mechanische Belastbarkeit dar. Die Homogenität des Abstrahlprofils wurde mit Hilfe einer neu entwickelten Messmethodik im Umgebungsmedium Luft beschrieben und mit Hilfe eines Simulationsmodelles auf die Lichtverteilung im Gewebe übertragen. Mit dem entwickelten Simulationsmodell konnten zudem Aussagen über den Einfluss von Intensitätsspitzen im Abstrahlprofil auf die Lichtverteilung im Gewebe getroffen werden [3]. Auf der Basis dieser Erkenntnisse erscheint es möglich, Qualitätskriterien für die Fertigung von Diffusoren für medizinische Anwendungen zu definieren.

MEDIZINISCH-BIOLOGISCHER HINTERGRUND

Die interstitielle Applikation von Licht wird für eine Vielzahl an medizinischen Anwendungen in der Lasertherapie eingesetzt. Beispiele hierfür sind die Endovenöse Lasertherapie (ELT) von Varikosen [4–8], die Laserinduzierte Thermotherapie [9] von Lebermetastasen oder Hirntumoren und die photodynamische Therapie [10] zur Behandlung von Ösophaguskarzinomen [11], Cholangiokarzinomen [12], Harnblasenkarzinomen [13], Prostatakarzinomen [14] oder bösartigen Gehirntumoren [15]. Die vorliegende Arbeit fokussiert sich auf die nicht-thermische Behandlung von malignen Gliomen (Gehirntumor) mittels interstitieller Photodynamischer Therapie (iPDT) sowie die thermische Koagulation von Varikosen mittels Endovenöser Lasertherapie (ELT). Beide Krankheiten werden im folgenden Abschnitt exemplarisch dargelegt und auf die derzeit verfügbaren Therapiemöglichkeiten eingegangen.

GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Das Glioblastom (fachsprachlich Glioblastoma multiforme, GBM) gehört der Übergruppe der malignen Gliome an. Dabei handelt es sich mit einem Anteil von 80% aller malignen Hirntumorspezies um die weitaus am häufigsten diagnostizierte Hirntumorart [16]. Maligne Gliome entstehen durch Mutation der im Gehirn präsenten Stützzellen (Gliazellen). Es wird abhängig vom vorherrschenden Zelltyp in Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome und Mischformen unterschieden. Charakteristisch für Gliome ist deren diffuse Infiltration in das umliegende gesunde Gewebe und die hohe Migrationsfähigkeit der einzelnen Zellen. Lokale Therapieformen, wie Resektion oder Strahlentherapie erzielen dadurch nur begrenzte Erfolge und ein Rezidiv tritt meist bereits nach wenigen Monaten wieder auf [17]. Auch systemische Chemotherapeutika erzielen lediglich geringe Erfolge, da sich die Zellen auf Grund der starken Migration seltener in der Teilungsphase befinden, in welcher zytotoxische Medikamente Wirkung zeigen [18]. Dem GBM wird nach World Health Organization (WHO) Klassifikation der Grad IV zugeordnet und stellt die bösartigste und mit einem Anteil von 45% die häufigste Form aller malignen Gliome dar [19]. Das GBM tritt im Durchschnitt bei 2-3 Personen je 100.000 Personen auf. Männer sind im Schnitt 1,5 mal häufiger betroffen als Frauen [20]. Bei Kleinkindern zählt diese Form des Hirntumors zur dritt häufigsten Tumorerkrankung [20]. Die konventionelle Therapie erfolgt mittels einer Kombination aus chirurgischer Tumorresektion mit anschließender Kombination aus Strahlenund Chemotherapie mit Temozolomid [21,22]. Trotz Therapie liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei weniger als 5% [23–25]. Die mittlere Überlebensdauer hängt vom Alter des Patienten ab und liegt bei über 50 Jährigen bei 6-9 Monaten und bei 18-30 Jährigen bei 18-21 Monaten [26].

Charakteristisch für das GBM ist dessen schnelles Wachstum, wodurch bereits innerhalb weniger Wochen eine letale Tumorgröße erreicht wird [20]. Auf Grund der raschen Volumenzunahme treten zunächst Symptome, wie Kopfschmerz, Sehstörungen, Schwindel, sowie Lähmungserscheinungen auf, welche auf die intrakranielle Druckzunahme zurückführbar sind. [20,27]. Auch epileptische Anfälle können auftreten [27]. Die primäre Diagnose wird mittels Magnetresonanztomographie (MRT) gestellt [28]. Der Kontrast der Raumforderung unterscheidet sich vom umliegenden Gewebe und kann mittels Kontrastmittelgabe weiter erhöht werden [29,30]. Je nach Aufnahmerate des Kontrastmittels kann bereits zu diesem Zeitpunkt auf die Tumorspezies und den Tumorgrad geschlossen werden [31]. Während der nekrotische Kern im Tumorzentrum und die erhöhte Vaskularität des Hirntumors klar differenziert werden können, ist es auf Grund der begrenzten Ortsauflösung der MRT-Technologie nicht möglich, infiltrierende Tumorzellen in gesunden Hirnarealen zu erkennen. Zur Bestimmung der exakten Hirntumorspezies muss eine Gewebebiopsie entnommen werden [32–35]. Dies erfolgt entweder im Rahmen der durchgeführten vollständigen Tumorresektion oder im Zuge einer Biopsie. Das entnommene Gewebe wird im Anschluss histopathologisch untersucht.

Neben der klassischen Therapie durch Resektion, Strahlen- und Chemotherapie, entwickeln sich in den letzten Jahrzehnten neue Therapie-Methoden, welche schonender und erfolgsversprechender für den Patienten erscheinen. Darunter fällt beispielsweise die interstitielle photodynamische Therapie (iPDT) [36-40]. Bei der iPDT handelt es sich um ein lichtbasiertes Verfahren, mit welchem einzelne Tumorherde selektiv zerstört werden können. Vor Behandlung wird dem Patienten eine Substanz, z.B. 5-Aminulevulinsäure (5-ALA), verabreicht. Über den Blutkreislauf wird diese Substanz im Körper verteilt. Auf Grund einer gestörten Blut-Hirnschranke in vom GBM befallenen Hirnarealen und der veränderten Tumorzellmembran, werden 5-ALA-Moleküle in die Tumorzellen aufgenommen [41]. Für gesunde Hirnzellen ist die 5-ALA-Aufnahme dagegen reduziert. In der Tumorzelle wird im Zuge der Häm-Biosynthese das zugeführte 5-ALA über mehrere Zwischenprodukte zum photoaktiven Molekül Protoporhyrin IX (PPIX) metabolisiert [41,42]. PPIX wird normalerweise durch Einlagerung eines Fe²⁺-Ions in das Endprodukt Häm umgewandelt. Da die Aktivität der Ferrochelatase in Tumorzellen unterdrückt ist, kommt es zu einer verstärkten Anreicherung von PPIX. Wird PPIX mit Licht der Wellenlänge $\lambda = 635$ nm bestrahlt, wird die eingestrahlte Energie von den Elektronen im Molekül-Grundzustand absorbiert und das Molekül wird in den ersten angeregten Singulett-Zustand versetzt. Ein Teil der Elektronen im Singulett-Zustand kehrt direkt in den Grundzustand zurück, ein weiterer Teil wechselt in den energetisch günstigeren und damit stabileren Triplett-Zustand. Das angeregte PPIX-Molekül im Triplett-Zustand kann über intramolekularen Energietransfer seine Energie an den in Zellen vorhandenen zellulären Sauerstoff abgeben. Dabei wird der Sauerstoff in einen Singulett-Zustand angeregt und es entstehen Sauerstoffradikale. Beide Spezies lösen in der Tumorzelle Vorgänge aus, die Nekrose und/oder Apoptose bewirken [42–45]. Da der PDT-Prozess durch niedrige Lichtleistungen ausgelöst wird, kommt es nicht zu thermischen Schädigungen des Gewebes.

Vorteil der PDT im Vergleich zu thermischen Therapieansätzen ist deren selektiver Ansatz. Dieser wird einerseits durch die selektive Anreicherung der photoaktiven Substanz PPIX in den Tumorzellen erreicht und kann zusätzlich durch eine möglichst selektive Beleuchtung des Tumorareals gesteigert werden [46]. Im Gegensatz dazu werden bei thermischen Therapieformen auf Grund der Wärmeleitung des Gewebes anliegende Gewebeareale unselektiv thermischen Effekten augesetzt, wodurch speziell im Hirn eloquente Areale geschädigt werden können. Aufgrund der optischen Eindringtiefe des PDT-induzierenden Lichtes können diffus infiltrierte Zellen außerhalb des zentralen Tumorvolumens erreicht werden. Somit wird auch hier ein PDT-Effekt erzeugt, ohne umliegende nicht-photosensibilisierte gesunde Zellen anzugreifen [47].

VARIKOSEN

Varikosen betreffen einen großen Anteil der Gesamtbevölkerung. In Europa sind 35-50% der Bevölkerung mit einer leichtgradigen Veränderungen des Venensystems der Beine betroffen [48,49]. Weitere 10-15% zeigen ausgeprägte Symptome einer Varikosis. Das Venensystem der Beine wird in drei Kategorien unterteilt – das tiefliegende, subfasziale Venensystem, das oberflächliche, epifasziale Venensystem, sowie das transfasziale Venensystem [50]. 90% des geleiteten Blutes wird im tiefliegenden, subfaszialen System geführt. Im epifaszialen System werden die restlichen 10% durch die Vena saphena magna und die Vena saphena parva geleitet. Bei der primären Varikose kommt es zu einer meist angeborenen Mündungsklappeninsuffizienz im transfaszialen Venensystem [50]. Während im gesunden Venensystem der Blutfluss vom epifaszialen System in das subfasziale Venensystem gerichtet ist, kommt es bei der Insuffizienz zur Umkehr des Blutflusses. Blut aus dem subfaszialen Venensystem wird in das epifasziale System gedrückt und lagert sich dort an [50]. Durch die unerwünschte Anlagerung kommt es zum Druckaufbau in den betroffenen Venensystemen. Dies führt zu Schmerzen und kann die Gefäßwand irreparabel schädigen. In weiterer Folge kann es zu offenen, schwer heilenden Geschwüren (Ulcus cruris) kommen [50].

Die zur Verfügung stehenden Therapieverfahren können in thermische und nicht-thermische Verfahren unterteilt werden [50]. Die gängigste chirurgische, nicht-thermische Methode ist die Crossektomie in Verbindung mit dem Stripping der betroffenen Vene [50]. Hierbei wird die Vena saphena magna im Übergang zur Vena femoralis abgetragen und alle erkrankten Seitenäste reseziert. Die insuffizienten Venenkanäle werden anschließend mechanisch durch einen Schnitt in der Leistenregion von proximal nach distal aus dem Bein gezogen [51]. Alternativ kann eine Therapie auch durch ein minimal-invasives Verfahren erfolgen [52,53]. Einen minimal-invasiven Ansatz stellt die Endovenöse Lasertherapie (ELT) dar [5,54-59]. Diese kann unter Lokalanästhesie ambulant durchgeführt werden [60]. Die Vene wird zunächst im Bereich der Insuffizienz unter Ultraschall-Führung punktiert. Dann wird mittels Katheter ein Lichtwellenleiter zum proximalen Ende des betroffenen Venenabschnitts geschoben [60]. Während der Behandlung wird der Lichtwellenleiter unter Abstrahlung von Licht kontinuierlich vom proximalen zum distalen Ende des betroffenen Venenabschnitts gezogen. Der Lichtwellenleiter ist mit einem Lasersystem verbunden, welches im Nah-Infrarotbereich (ca. 800 nm – 2000 nm) emittiert. Zwei Studien konnten zeigen, dass Patienten, die mit höheren Wellenlängen behandelt wurden, weniger postoperative Schmerzen verspürten, weniger Schmerzmittel benötigten und seltener an Ekchymosen erkrankten [61-63]. Das abgestrahlte Licht wird vom umliegenden Gewebe (hier: Venenwand) absorbiert [60,64–66]. Die hohen Leistungsdichten, wie sie beim bare-fiber-Verfahren entstehen, erzeugen im Gewebe bei Kontakt mit der Venenwand hohe Temperaturen bis hin zu Perforationen [64]. Unmittelbar auf der Gefäßwandoberfläche sollte die intravaskuläre Temperatur ca. 90°C betragen. Bei diesem Prozess können auch Dampfblasen im Blut entstehen, welche die Vene indirekt, aber gleichmäßig schädigen [67]. Diese direkten und indirekten thermischen Reaktionen induzieren Kollagenschrumpfung und Nekrotisierung der Vene, wodurch diese zunächst verschlossen, und im Anschluss vom Körper resorbiert wird. Histologische Studien zeigen, dass auf zellulärer Ebene die Endothel- und Intimaschicht geschädigt werden [60]. Postoperativ wird der Patient mittels Kompressionsstrümpfen versorgt, um die entstehenden Ekchymosen zu reduzieren [50].

LICHTAPPLIKATION IN DER MEDIZIN

Für die vorgestellten Krankheitsbilder existieren innovative Therapieformen, welche auf der gezielten Applikation von Licht basieren. Bei einer therapeutischen Anwendung wird zwischen extraund intrakorporaler Applikation von Licht unterschieden. Zu den intrakorporalen Anwendungen zählen beispielsweise die interstitielle Photodynamische Therapie oder die Endovenöse Lasertherapie. Zu den extrakorporalen Anwendungen zählen diverse dermatologische Therapieansätze. Beispiele hierfür sind die dermatologische photodynamische Therapie zur Behandlung von basalen Zellkarzinomen [68–70], oder Laserablation zur Entfernung von Tattoos auf der Haut [71,72]. Sowohl bei intra- als auch bei extrakorporaler Bestrahlung eines Gewebeareals kann die Leitung des Lichtes von der Laserlichtquelle zum Zielareal mit Hilfe von Lichtwellenleitern [9,39,59] oder bei Freistrahlführung unter Verwendung von Spiegelarmsystemen [73] erfolgen. Bei der Lichtapplikation liegt die Herausforderung in der gezielten Bestrahlung des zu behandelnden Gewebeareals. Während eine plan geschliffene Faser am distalen Ende divergent in den Bereich der Numerischen Apertur der Faser abstrahlt, kann je nach Applikationsgeometrie auch ein anderes Beleuchtungssystem, wie z.B. ein Mikrolinsensystem [74,75] oder eine diffuse Abstrahlung über ein längeres Faserstück vorteilhaft sein. Bei der iPDT ist eine radiale, gleichmäßige Beleuchtung über eine Diffusorlänge von mehreren Zentimeter erwünscht [76]. Bei der ELT werden dagegen hohe Laserleistungen innerhalb weniger Millimeter Diffusorlänge ringförmig abgestrahlt [58,59]. Für medizinische Anwendungen ist es wünschenswert, dass der Diffusorbereich neben einer gleichmäßigen Abstrahlung und einer hohen radialen Auskoppeleffizienz auch mechanisch und thermisch stabil ist. Ein Bruch der Diffusorfaser oder eine mechanische oder thermische Zerstörung des Diffusors innerhalb des menschlichen Körpers ist zu vermeiden.

Derzeit existieren diverse technische Ansätze zur Herstellung von optischen Diffusoren für die interstitielle Lichtapplikation bei medizinischen Verfahren. Für die photodynamische Therapie wird die zylindrische Abstrahlung durch Lichtstreuung an Nanopartikeln in einem Zylindervolumen, welches an das distale Ende einer Glasfaser angekoppelt wird, erzeugt. Hierfür wird eine geeignete Mischung aus Silikon und TiO₂-Molekülen in einen Polymerschlauch gefüllt und an das distale Ende einer plan geschliffenen Glasfaser angesetzt [77]. Das distale Diffusorende wird zur Erhöhung der Auskoppeleffizienz und Homogenisierung des Abstrahlprofils mit einer Rückstreu-Vorrichtung, wie z.B. einem Spiegel oder einem diffusen Rückstreuer versehen. Diese Art von flexiblen Diffusoren erreichen radiale Auskoppeleffizienzen von ca. 80% bei nahezu homogener Abstrahlung über die Diffusorlänge. Die Homogenität des Abstrahlprofils wird entweder über das Anbringen der beschrieben Rückstreu-Vorrichtung oder durch Konzentrationsänderung der Streuzentren entlang der optischen Achse des Diffusors erreicht. Bei langstreckigen Diffusoren treten an der Koppelstelle Glasfaser – Diffusor auch bei nicht thermischen Therapieformen, wie z.B. der PDT, sehr hohe Leistungsdichten auf. Bei einem Diffusor der Länge von 4 cm, einer abgestrahlten Leistung von 200 mW/cm Diffusorlänge und einer radialen Auskoppeleffizienz von 80% muss am proximalen Diffusorende eine Gesamtleistung von 1,0 W eingekoppelt werden. Bei der Verwendung einer 400 μ m Faser resultiert dies unmittelbar an der Koppelstelle in einer Leistungsdichte von 200 W/cm². Diese hohen Leistungsdichten können zu hohen Temperaturen führen und thermische Schäden am Diffusor hervorrufen [78].

Eine technische Möglichkeit, einen Materialübergang an der Koppelstelle Faser - Diffusor zu vermeiden, ist die Herstellung des diffus abstrahlenden Bereichs direkt innerhalb der lichtleitenden Glasfaser. Es wird dabei zwischen Volumen- und Oberflächenstreuern unterschieden. Oberflächenstreuer werden durch Aufrauung der Glasfaseroberfläche, häufig mit Hilfe verschiedener Lasersysteme [1,79-82], unter anderem CO2-, Excimer-, oder Ultrakurzpuls-Lasersystemen, sowie durch Aufrauung mittels Sandstrahltechniken oder unter Verwendung von HF-Ätztechniken [83] hergestellt. Das geleitete Licht wird an den oberflächlich bearbeiteten Strukturen oder aufgerauten Oberflächen gestreut, wodurch die Lichtleitung innerhalb der Glasfaser unterbrochen wird und es zur Auskopplung des Lichts aus der Faser kommt. Ein Nachteil der oberflächlichen Bearbeitung von Glasfasern ist die dadurch stark verminderte mechanische Stabilität der Glasfaser [1,80]. Auf Grund von Materialabtrag in Oberflächenbereichen der Glasfaser, kommt es beim Auftreten von Biegemomenten leicht zum Bruch [84,85]. Dies kann umgangen werden, indem nach der Strukturierung eine zusätzliche Glashülle aufgebracht wird. Obwohl durch solch eine Versteifung die mechanische Stabilität verbessert werden kann, verliert der diffus abstrahlende Bereich gleichermaßen an Flexibilität. Dies kann speziell bei endoskopischen Anwendungsfeldern zu anderweitigen Herausforderungen führen.

Werden, statt der oberflächlichen Aufrauung der Glasfaser, Streuzentren innerhalb des Faserkerns eingeschrieben, kann die mechanische Stabilität der Diffusoren verbessert werden [84,86–89]. Dieses Einschreiben von Streuzentren kann beispielsweise analog zur Vitrographie [90] und Zwei-Photonen Polymerisation [91,92] mittels Ultrakurzpuls-Laser realisiert werden. Dabei wird mit Hilfe einer kurzbrennweitigen Linse das Licht in den Faserkern fokussiert. An der Fokusposition entstehen auf Grund der hohen Leistungsdichten sowohl Brechungsindexänderungen als auch Mikrorisse [84,93,94]. Beide Effekte führen innerhalb des Faserkernmaterials zu Brechungsindexsprüngen, die zur Streuung des geführten Lichtes und schließlich zu dessen radialer Auskopplung in das umliegende Medium führen. Derartige Faserdiffusoren zeigen eine verbesserte mechanische Stabilität gegenüber oberflächlich strukturierten Fasern [87–89]. Da die reproduzierbare Positionierung der Störstellen nahe am Übergang zwischen Faserkern und Cladding eine hohe Herausforderung darstellt, führt die relativ einfache Positionierung der strukturellen Veränderungen im Zentrum des Faserkerns gleichzeitig zu einer Steigerung der mechanischen Stabilität bei ausreichender Flexibilität [2].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Technologie für Faserdiffusoren zu entwickeln, welche neben einer gleichmäßigen Abstrahlung, eine hohe radiale Auskoppeleffizienz aufzeigt und gleichzeitig ausreichende mechanische Stabilität für den klinischen Einsatz besitzt. Die Herstellung soll dabei auf der internen Strukturierung einer Glasfaser mit Hilfe eines Ultrakurzpuls-Lasers basieren [1,2]. Zusätzlich soll untersucht werden, welchen Einfluss inhomogene Abstrahlprofile eines Diffusors auf die Lichtverteilung im umliegenden Gewebe haben [3]. Daraus sollen in weiteren Schritten Qualitätsanforderungen bei der Herstellung von Diffusoren in Bezug auf das Abstrahlprofil definiert werden.

PHYSIKALISCHER HINTERGRUND

Im Folgenden werden die physikalischen Hintergründe bei der Laserbearbeitung mittels Ultrakurzpuls-Laser von Glasfasern dargelegt. Zudem wird auf theoretischer Ebene die Lichtstreuung im Diffusor sowie die Lichtausbreitung im Gewebe vorgestellt.

STRUKTURIERUNG EINES LWL-KERNS MITTELS LASER

Die bearbeiteten Glasfasern (JTFLH400430730, Molex, Lisle, Illinois, USA) setzen sich aus einem aus Quarzglas bestehenden Faserkern, einem Polymer-Hardcladding und einem Polymermantel zusammen. Glasfasern werden eingesetzt, um Licht mit möglichst geringen Leistungsverlusten zu führen. Das Prinzip der Lichtleitung basiert auf den physikalischen Prinzipien der geometrischen Optik [95]. An einer Grenzfläche zwischen zwei Medien unterschiedlicher Brechungsindizes verhält sich Licht weitestgehend nach dem Snell'schen Brechungsgesetz. Dieses wird in Formel 1 dargestellt.

$$n_1 \cdot \sin(\alpha) = n_2 \cdot \sin(\beta) \tag{1}$$

 n_1 stellt den Brechungsindex des ursprünglichen Mediums und n_2 den des folgenden Mediums dar. α beschreibt den Inzidenzwinkel des Lichtstrahls zur Grenzflächennormale und β den Abstrahlwinkel in Bezug auf die Grenzflächennormale im neuen Umgebungsmedium. Trifft ein Lichtstrahl in Bezug auf die Grenzflächennormale unter einem Winkel α größer dem Grenzwinkel θ_t auf eine Grenzfläche, kommt es zur Totalreflexion. Der Grenzwinkel θ_t lässt sich mit Hilfe von Formel 2 berechnen.

$$\theta_t = \arcsin\left(\frac{n_2}{n_1}\right) \tag{2}$$

Besitzt das Cladding-Material einen kleineren Brechungsindex n_2 als der lichtleitende Kern n_1 , tritt für Lichtstrahlen, für welche der Winkel zur Faseroberflächennormale $\alpha < \theta_t$ gilt, Totalreflexion auf. Kommt es zur Totalreflexion, werden Lichtstrahlen, welche unter einem Winkel α in Bezug zur Grenzflächennormale auf die Grenzfläche treffen unter dem Winkel $-\alpha$ von der Grenzfläche reflektiert. Durch den schichtweisen Aufbau einer Glasfaser aus Kern, Cladding und Mantel wird ein flexibler Materialverbund mit hoher mechanischen Bruchlast erreicht.

Vor der Strukturierung der Faser mittels einem Ultrakurzpuls-Laser wird der Polymermantel entfernt, wodurch lediglich der Quarzkern und das umliegende Polymer-Hardcladding bearbeitet wird. Die Strukturierung erfolgt mit einem Ultrakurzpuls-Laser (Spirit HE 1040-30, SpectraPhysics, Rankweil, Austria) entweder bei der Wellenlänge $\lambda = 520$ nm oder $\lambda = 1040$ nm. Bei beiden verfügbaren Wellenlängen ist das Quarzglas transmissiv und absorbiert das eingestrahlte Laserlicht nicht [96]. Folglich ist durch Ein-Photonen-Absorption im Material eine Bearbeitung nicht möglich.

Jedoch können bei Multiphotonen-Absorption im Material derartige transparente Materialien bearbeitet werden [73,84,94,96,97]. Diese kann mit Hilfe eines Ultrakurzpuls-Lasers hervorgerufen werden. Auf Grund der sehr kurzen Femtosekunden-Pulse (1 fs = 1×10^{-15} s) werden sehr hohe Photonendichten während eines Laserpulses im Fokus des Laserstrahls erreicht. Dabei ist es statistisch möglich, dass sich die Photonenenergie aufsummiert und somit die Elektronen im zu bearbeitenden Materials auf ein höheres Energieniveau angeregt werden können [97,98]. Die absorbierte Energie wird von den Elektronen an die Gitterstruktur des Materials abgegeben, wodurch die Struktur aufbricht und Material ablatiert wird [73,97].

Die Laserablationsschwelle kennzeichnet die Laserleistung, ab welcher Material abgetragen wird. Während polymerbasierte Stoffe eine vergleichsweise niedrige Laserablationsschwelle besitzen (1 J/cm^2) [99], ist diejenige von Quarzglas deutlich höher (4 J/cm²) [100]. Durch Verschiebung des Fokus (d_{Fokus} = 20 µm bei f = 170 mm) des Ultrakurzpuls-Lasers auf der Materialoberfläche können diverse Geometrien mit definierter Tiefe in die Faseroberfläche geschrieben werden. Ein tieferer Abtrag des Materials erfolgt schichtweise. Je öfter der Fokus denselben Ort überschreitet, desto tiefer werden Strukturen in das Material eingeschrieben.

Bei der internen Strukturierung von Glasfasern besteht die Herausforderung darin, Streuzentren in den Glaskern einzuschreiben, ohne das umgebende Polymer-Hardcladding zu beschädigen oder sogar abzutragen. Dies kann mit einer kurzbrennweitigen Linse (f = 12 mm) mit hoher Numerischer Apertur (NA = 0.58) [2,87,88,94] erreicht werden, indem das Licht unter hoher Divergenz in die Probe in ein kleines Fokusvolumen (d_{Fokus} = 1 μ m) [2] fokussiert wird. Die exakte Lage und die Ausprägung des Fokus hängt dabei zusätzlich von der Fasergeometrie und dem Brechungsindexübergang zwischen Luft und Glasfaser ab. Die Faseroberfläche entspricht dabei einer Zylinderlinse, wodurch der Fokus in Einstrahlrichtung eine längliche Verzerrung erfährt [101]. Die eingeschriebenen Streuzentren im Glasfaserkern setzen sich aus Mikrorissen (< 1 μ m), Brechungsindexverschiebungen und Farbzentren [94,100,102–104] zusammen. Eine genauere Untersuchung der Zusammensetzung der entstandenen Strukturen muss im Rahmen späterer Arbeiten durchgeführt werden.

LICHTSTREUUNG IM DIFFUSOR

Durch das Einbringen von Streuzentren innerhalb des Faserkerns am distalen Glasfaserende wird das in der Faser geführte Licht abgelenkt, der Totalreflexionswinkel damit überschritten und folglich Licht aus der Faser ausgekoppelt. Die Auskopplung ist damit auf das Prinzip der Lichtstreuung zurückzuführen. Diese hängt maßgeblich vom Verhältnis aus eingestrahlter Wellenlänge λ ($\lambda_{PDT} = 0,635 \ \mu m$, $\lambda_{ELT} = 1.2 \ \mu m$) und Streupartikelgröße *d* ab und wird je nach deren Verhältnis durch die **geometrische Optik** ($\frac{d}{\lambda} > 1$), die **Rayleigh-Streuung** ($\frac{d}{\lambda} < 1$) sowie die **Mie-Streuung** ($\frac{d}{\lambda} \approx 1$) beschrieben.

Die einfachste Form der Lichtstreuung kann mittels **geometrischer Optik** [95] beschrieben werden. Als Grundvoraussetzung muss gegeben sein, dass die Größe des Streuobjekts deutlich größer als die eingestrahlte Wellenlänge ist. Dies kann im speziellen bei oberflächlich strukturierten Glasfasern auftreten, da hier geometrische Strukturen größer 10 µm eingeschrieben werden. Das Verhältnis aus Größe des Streuobjekts und eingestrahlter Wellenlänge liegt dabei für die PDT bei $\frac{d}{\lambda_{ee}} = \frac{10 \ \mu\text{m}}{0.635 \ \mu\text{m}} = 15,7$ und der ELT bei $\frac{d}{\lambda_{ee}} = \frac{10 \ \mu\text{m}}{1-2 \ \mu\text{m}} = 5 - 10$. Trifft ein in der Glasfaser geführter Lichtstrahl auf eine Oberfläche, so wird dessen weiterer Verlauf, durch das Snell'sche Brechungsgesetz vorgegeben. Licht, welches unter einem größeren Winkel, als dem Totalreflexionswinkel θ_t auf eine Grenzfläche trifft, wird nicht zurück in die Faser reflektiert und weitergeleitet, sondern passiert die Grenzfläche und verlässt die Glasfaser. Es kommt zur Auskopplung von Licht.

Für Strukturen, welche sehr viel kleiner als die eingestrahlte Wellenlänge sind, können die auftretenden Streuphänomene mit Hilfe der **Rayleigh-Theorie** beschrieben werden [105–107]. Anwendbar ist dieser Ansatz vor allem bei auf TiO₂-Molekülen basierten Diffusoren. Darunter fallen beispielsweise die derzeit kommerziell verwendeten Polymerdiffusoren [47,76,77]. Diese bestehen aus einer Glasfaser, an welche am distalen Ende ein Polymerschlauch gekoppelt wird, welcher mit einer TiO₂-Molekülen dotierten Silikonmasse verfüllt wird. TiO₂-Molekühle haben eine durchschnittliche Größe von 0.250 µm [108] und sind damit kleiner als die eingestrahlte Wellenlänge ($\lambda_{PDT} = 0,635 \mu m$, $\lambda_{ELT} = 1-2 \mu m$). Das Verhältnis aus Größe des Streuobjekts und eingestrahlter Wellenlänge liegt bei der PDT bei $\frac{d}{\lambda_{er}} = \frac{0,25 \mu m}{0,635 \mu m} = 0,4$ und der ELT bei $\frac{d}{\lambda_{er}} = \frac{0,25 \mu m}{1-2 \mu m} = 0,125 - 0,25$. Da beide Werte deutlich unter 1 liegen, ist die Rayleigh-Theorie anwendbar. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Lichtstrahl durch einen Streupartikel gestreut und abgelenkt wird, kann durch den Wirkungsquerschnitt σ nach Formel 3 berechnet werden.

$$\sigma = \frac{8\pi d^6}{3} \left(\frac{2\pi}{\lambda}\right)^4 \left(\frac{\left(\frac{n_2}{n_1}\right)^2 - 1}{\left(\frac{n_2}{n_1}\right)^2 + 1}\right)^2 \tag{3}$$

Hierbei wird die Teilchengröße durch *d*, die eingestrahlte Wellenlänge durch λ , der Brechungsindex des Umgebungsmediums durch n_1 und der Brechungsindex des Streupartikels durch n_2 dargestellt. Für die Beschreibung von Streuung, induziert durch Streupartikel mit einer vergleichbaren Größe zur eingestrahlten Wellenlänge, findet die **Mie-Theorie** ihre Anwendung [109,110]. Darunter fallen beispielsweise intern strukturierte Glasfasern, welche Lichtstreuung auf Grund von Brechungsindexübergängen an Mikrorissen herbeiführen. Laserinduzierte Mikrorisse haben eine Größe von ca. 1 µm [84,97] und liegen somit in derselben Größenordnung wie die Wellenlänge des eingestrahlten Lichts ($\lambda_{PDT} = 0,635 \ \mu m$, $\lambda_{ELT} = 1-2 \ \mu m$). Das Verhältnis aus Größe des Streuobjekts und eingestrahlter Wellenlänge liegt dabei für die PDT bei $\frac{d}{\lambda_{er}} = \frac{1 \ \mu m}{0,635 \ \mu m} = 1,6$ und der ELT bei $\frac{d}{\lambda_{er}} = \frac{1 \ \mu m}{1-2 \ \mu m} = 0,5 - 1$. Da beide Werte im Bereich von 1 liegen, kann die Mie-Theorie angewandt werden. Die mathematische Beschreibung der Mie-Theorie kann in [105–107] nachvollzogen werden.

LICHTAUSBREITUNG IM GEWEBE

Die Lichtausbreitung in streuenden und absorbierenden Medien, wie z.B. Gewebe, hängt vom **Brechungsindex** (*n*), von Absorptions- (μ_a) und Streu-Koeffizient (μ_s) ab. Die entsprechenden Werte sind von der jeweiligen Wellenlänge des eingestrahlten Lichtes abhängig [111,112]. Bewegt sich ein Photon in einem homogenen Medium konstanten **Brechungsindexes**, hat dieser keinen Einfluss auf dessen Trajektorie. Bewegt sich ein Photon vom Medium mit Brechungsindex n_1 in ein Medium mit Brechungsindex n_2 , ändert sich dessen Weg entsprechend dem Snell'schen Brechungsgesetz (vgl. Formel 1) [95]. Im Gewebe variiert der Brechungsindex zwischen n = 1.33 - 1.55 [113,114] abhängig vom jeweiligen Wassergehalt und der zellulären Zusammensetzung der betroffenen Geweberegion. Da auf zellulärer Ebene viele Brechungsindexänderungen vorhanden sind, entstehen viele Richtungsänderungen der Photonentrajektorie. Am Übergang zwischen Gewebeumgebung (n = 1.33 - 1.55) und einer interstitiell positionierten Glasfaser mit

 $n_{Cladding} = 1.43$ entsteht auch hier, auf Grund der Brechungsindexunterschiede eine Ablenkung des abgestrahlten Lichtes. Ist der Brechungsindex des Gewebes kleiner als derjenige des Glasfaser-Claddings, wird der Lichtstrahl von der Grenzflächennormale weg abgelenkt, andernfalls zur Grenzflächennormale hin gebeugt.

Der Absorptionskoeffizient μ_a des Gewebes [115] beschreibt, wie viele Photonen im Mittel pro Weglänge im Gewebe absorbiert werden. Der Energieübertrag erfolgt ähnlich wie über den photoelektrischen Effekt [116,117] und in geringem Maße über Compton-Streuung [118]. Das eintreffende Photon wird von den Molekülen im Gewebe absorbiert, die Elektronen werden in höhere Energieniveaus angeregt. Durch Abregung der Elektronen wird die Energie in Form von Wärme freigegeben und verteilt sich durch die Wärmeleitung im Gewebevolumen. Mit zunehmender Gewebetiefe nimmt die Zahl der Photonen ab, die Intensität des Lichts wird reduziert. Diese Intensitätsabnahme wird mit Hilfe des Lambert-Beer'schen Gesetz [119,120] beschrieben, welches durch Formel 4 dargestellt wird.

$$I(x) = I_0 \cdot e^{-\mu_a(\lambda) \cdot x} \tag{4}$$

Die Intensität einer Punktquelle mit Intensität I_0 nimmt exponentiell mit der Entfernung x zum Ursprung ab. Je größer der Absorptionskoeffizient μ_a ist, desto schneller wird die Energie an das umliegende Gewebe abgegeben. Der Absorptionskoeffizient hängt von der eingestrahlten Wellenlänge ab. Für eine Wellenlänge von $\lambda = 635$ nm, der Therapiewellenlänge bei der iPDT, beträgt der Absorptionskoeffizient für Hirntumorgewebe $\mu_a(635 \text{ nm}) = (0.02 - 0.50) \text{ mm}^{-1}$ [121]. Neben der Absorption beeinflusst die **Streuung** maßgeblich die Lichtverteilung im Gewebe [115] und wird durch den Streukoeffizienten μ_s beschrieben. Der Streukoeffizient ist direkt proportional

zur Materialdichte ρ und dem Wirkungsquerschnitt σ . Der Wirkungsquerschnitt gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit welcher die eingestrahlten Photonen von Partikeln im Medium gestreut werden. Dieser hängt von der eingestrahlter Wellenlänge λ und der Größe der streuenden Strukturen d ab (siehe Lichtstreuung im Diffusor). Je größer die Wellenlänge des eingestrahlten Lichts ist, desto weniger wahrscheinlich wird dies an den Streustrukturen gestreut. Je größer der Streukoeffizient eines Mediums ist, desto schneller nimmt die Intensität mit zunehmender Gewebetiefe ab. Dieser Zusammenhang verhält sich analog zur Intensitätsabnahme durch Absorption und wird durch das Lambert-Beer'sche Gesetz beschrieben. In Bezug auf den Streukoeffizienten wird dieses in Formel 5 dargestellt.

$$I(x) = I_0 \cdot e^{-\mu_s(\lambda) \cdot x} \tag{5}$$

Für eine Wellenlänge von $\lambda = 635$ nm, der Therapiewellenlänge der iPDT, beträgt der Streukoeffizient für Hirntumorgewebe $\mu_s(635 \text{ nm}) = 2.2 \text{ mm}^{-1}$ [114].

Werden beide Darstellungen des Lambert-Beer'schen Gesetz kombiniert, wird die Intensitätsabnahme für streuende und absorbierende Medien beschrieben. Durch Formel 6 wird die Abnahme der Intensität im absorbierenden und streuenden Medium (z.B. Gewebe) in Abhängigkeit zur Gewebetiefe x und zur eingestrahlten Wellenlänge λ dargestellt.

$$I(x,\lambda) = I_0 \cdot e^{-(\mu_a(\lambda) + \mu_s(\lambda)) \cdot x}$$
(6)

CHARAKTERISIERUNG VON DIFFUSOREN

Die Charakterisierung von optischen Diffusoren wird im Folgenden in zwei Kategorien unterteilt – die Qualifizierung des Abstrahlverhaltens sowie die Bewertung sicherheitsrelevanter Aspekte. Die Qualifizierung des Abstrahlverhaltens bezieht sich auf die Vermessung des Abstrahlprofils an Luft, der Untersuchung der Lichtverteilung im Gewebephantom und der Bestimmung der radialen Auskoppeleffizienz. Im Rahmen der Bewertung sicherheitsrelevanter Aspekte werden die mechanische Charakterisierung (Bruch- und Zugfestigkeit), die Biokompatibilität sowie die Lasersicherheitsaspekte diskutiert.

QUALIFIZIERUNG DES ABSTRAHLVERHALTENS

Für die Vermessung des Abstrahlprofils optischer Diffusoren existieren in der Literatur eine Vielzahl verschiedener Messansätze [1–3,46,83,84,86,88,122–128]. Da die Messmethodik einen entscheidenden Einfluss auf das Bild des gemessenen Abstrahlprofils hat, müssen je nach verwendeter Methode die Limitierungen der Methodik in die Interpretation (z.B. winkelabhängigkeit Abstrahlung) und die Aussagekraft der graphischen Darstellung der Abstrahlprofile einbezogen werden. Im Folgenden werden deshalb ausgewählte Methoden beschrieben und die jeweiligen Vor- und Nachteile herausgearbeitet. Der Untersuchung liegen Abstrahlprofile zugrunde die durch Einkopplung von Licht einer Lichtquelle (Laser oder LED) in die mit dem Diffusor verbundene Glasfaser gemessen wurden. Bei der Verwendung einer Laserquelle muss das Auftreten von Laserspeckle-Muster durch Interferenzeffekte berücksichtigt werden. Laserspeckle sind durch lokal Intensitätsschwankungen von bis zu einem Faktor 2 gegenüber dem Mittel der räumlichen Intensität charakterisiert, wodurch Gewebeareale einer ortsabhängigen, ungleichen Lichtverteilung ausgesetzt sein könnten [129].

Eine häufig verwendete Methode zur Bestimmung des Abstrahlprofils ist das **abbildende Kameramessverfahren** [1–3,86,89,125,126]. Dabei wird ein gewöhnliches Kamerasystem, zusammengesetzt aus Kamerasensor und Objektiv, genutzt. Die Lichtintensität der Faseroberfläche wird mit Hilfe des Objektivs auf den Kamerasensor abgebildet. Zur Auswertung wird ein Histogramm entlang der Faserlängsachse aufgezeichnet. Eine Mittelung kann durch Integration über mehrere parallele Pixelreihen erfolgen. Die Methode birgt den Vorteil, dass ein Abstrahlprofil innerhalb weniger Sekunden aufgenommen und ausgewertet werden kann. Eine Limitierung der Methode besteht darin, dass Strahlen, die nicht innerhalb des Akzeptanzwinkels des Objektives liegen, nicht detektiert werden. Aus geometrischen Betrachtungen, welche die NA des Objektives berücksichtigen, kann gefolgert werden, dass nur Strahlen, welche unter einem Winkel von $\pm 4^{\circ}$ in Bezug auf die Oberflächennormale von der Faseroberfläche emittiert werden, mit dem Sensor nachgewiesen werden können.

Bei einem **nicht-abbildendenden Kameramessverfahren** [2,3] wird ein Kamerasensor ohne Verwendung eines Objektives in geringem Abstand (ca. 2 mm) zur Diffusoroberfläche positioniert. Im Vergleich zum abbildenden Kameramessverfahren ist diese Methode unabhängig vom Akzeptanzwinkel des Objektives. Es können Strahlen über den gesamten Akzeptanzwinkelbereich des Detektorelementes (Kamerasensor) nachgewiesen werden. Dieser kann in Anlehnung an den Akzeptanzwinkel von siliziumbasierten Photodioden mit $\pm 40^{\circ}$ abgeschätzt werden [130]. Deshalb können mit dieser Methode Photonen detektiert werden, welche unter einem Winkel von $\pm 40^{\circ}$ in Bezug auf die Diffusoroberflächenormale von der Diffusoroberfläche ausgesandt werden. Die Größe des verwendeten Kamerasensors (ca. 5 mm x 6 mm) ist in der vorliegenden Version begrenzt, könnte jedoch durch eine geeignete Wahl der Geometrie bzw. der Länge des Diffusors angepasst werden. Da in der vorliegenden Version lediglich Diffusoren bis zu einer Länge von 6 mm in einem Stück auf dem Sensor abgebildet werden können, wurde der Diffusor auf einer Translationsachse fixiert und an dem statischen Kamerasensor kontinuierlich vorbei bewegt. Während der Bewegung wird durch den Kamerasensor ein Video des Intensitätprofils des Diffusors über die gesamte Diffusorlänge aufgenommen. Mit Hilfe von Softwaretools kann das Video anschließend in seine einzelnen Frames zerlegt, und das Abstrahlprofil des Diffusors über seine gesamte Länge rekonstruiert werden. Das Vorgehen zur Rekonstruktion und Auswertung des Abstrahlprofils ist in [3] beschrieben.

Neben den beiden kamerabasierten Verfahren kann die Lichtverteilung auch mittels eines **Integratingsphere-/Ulbrichtkugel-Aufbaus** ermittelt werden [87]. Es wird dabei zwischen zwei Ansätzen unterschieden:

- a) Innerhalb einer Integratingsphere werden zwei Röhrchen $(d_{R\"ohrchen,innen} \approx$ $d_{Diffusor.außen}$, $l \approx 10$ cm) so positioniert, dass das distale Ende des ersten Röhrchens das proximale Ende des zweiten Röhrchen berührt. Die Längsachsen beider Röhrchen müssen auf einer Achse liegen. Anschließend werden beide Röhrchen um eine definierte Weglänge in Längsrichtung auseinandergezogen. Es entsteht zwischen beiden Röhrchen ein Spalt mit definierter Breite. Das proximale Ende des ersten Röhrchens und das distale Ende des zweiten Röhrchens ragen durch zwei sich gegenüberliegenden Öffnungen der Integratingsphere aus dieser um einige Millimeter heraus. Der Diffusor wird für die Messung durch das proximale Ende des ersten Röhrchens eingeführt und über eine Translationsachse kontinuierlich durch die Kugel geschoben. Bei Passieren des Spalts zwischen beiden Röhrchen strahlt Licht des Diffusors in die umliegende Integratingsphere ab. Die optische Leistung innerhalb der Kugel wird mit Hilfe einer Photodiode gemessen, welche an einer weiteren Öffnung der Integratingsphere fixiert ist. Die abgestrahlte Leistung wird über die Faserposition aufgetragen. Durch Variation der Spaltbreite kann die örtliche Messauflösung variiert werden.
- b) Im Gegensatz zu a) wird lediglich ein einzelnes Röhrchen $(d_{R\"ohrchen,innen} \approx d_{Diffusor,außen}, l \approx 10 \text{ cm})$ positioniert. Das distale Ende des Röhrchens befindet sich an einer beliebigen Position innerhalb der Kugel, während das proximale Ende über eine Öffnung aus der Integratingsphere heraussteht. Im Anschluss wird der Diffusor durch das proximale Ende des Röhrchens kontinuierlich mittels einer Translationsachse in die Kugel eingeführt. Der Diffusor muss soweit eingebracht werden, dass das proximale Diffusor-ende aus dem distalen Ende des Röhrchens heraussteht. Eine Photodiode wird an einer weiteren Öffnung der Integratingsphere positioniert und misst während des Einführens ortsaufgelöst die abgestrahlte Gesamtlichtleistung und Intensitätszunahme. Während der Diffusor kontinuierlich in die Integratingsphere eingeführt wird, nimmt die Intensität kontinuierlich zu. Durch Bildung der ersten Ableitung der Intensitätszunahme über die Zeit kann auf das Abstrahlprofil entlang der Diffusorachse geschlossen werden.

Bei den beiden vorgestellten Integratingsphere-Messmethoden werden alle an der Diffusoroberfläche ausgekoppelten Strahlen unabhängig vom Abstrahlwinkel nachgewiesen. Ein Rückschluss auf den Abstrahlwinkel einzelner Photonen von der Diffusoroberfläche ist mit diesem Ansatz deshalb nicht möglich. Das verwendete Messsystem (Photodiode und Integratingsphere) muss für das vorliegende Messverfahren nicht kalibriert werden, da aus den relativen Intensitätsänderungen beim Einführen des Diffusors auf dessen Abstrahlprofil geschlossen werden kann. Zur Reduktion von Messfehlern ist darauf zu achten, dass sämtliche von der Diffusoroberfläche emittierten Strahlen zunächst mindestens einmal an der Innenwand der Integratingsphere gestreut werden, bevor diese auf die Photodiode treffen. Dies kann durch das Einbringen einer Streufolie/-scheibe im Bereich vor der Photodiode erreicht werden.

Ein weiteres Verfahren zur Bestimmung der Abstrahlcharakteristik von Faserdiffusoren stellt die Messung mit Hilfe einer Fasersonde dar. Dabei wird das plangeschliffene distale Ende einer Glasfaser entlang der Diffusorlängsachse kontinuierlich oder schrittweise an der Diffusoroberfläche entlang geführt. Am proximalen Ende wird die Glasfaser mit einer Photodiode verbunden, welche, simultan zur Fasersondenbewegung die Intensität aufzeichnet. Durch Auftragen des Intensitätsverlaufs gegen die Fasersondenposition in Bezug zur Diffusorlänge kann das Abstrahlprofil des Diffusors rekonstruiert werden. Begrenzt wird diese Methode durch die Numerische Apertur (NA, Akzeptanzwinkel) und den Durchmesser der Glasfaser. Dünnere Fasern mit kleinerer NA führen zu einer höheren räumlichen Auflösung, z.B. 50 μ m-Faser bei NA = 0.1 gegenüber einer 200 μ m-Faser mit NA = 0.39. Strahlen, die unter einem größeren Winkel auf das plangeschliffene Faserende treffen, werden bei dieser Methode nicht detektiert. Wird die Fasersonde am distalen Ende mit einem isotropen Detektor (z.B. mit einer Fluoreszenzkugel [40,66] oder einer mit Streuzentren dotieren Glaskugel [131,132]) versehen, kann unterstellt werden, dass ein Großteil der auf die Kugeloberfläche auftreffenden Strahlen in die jeweilige Kugel eintritt und von dort mit einer definierten Wahrscheinlichkeit in der Glasfaser zum Detektor weitergeleitet wird. Trifft Licht auf eine mit Fluoreszenzmolekülen versehene Fasersonde, wird dieses absorbiert und in isotrope Fluoreszenzstrahlung umgewandelt. Ein definierter Anteil des Fluoreszenzlichts wird in die Sensorfaser eingekoppelt. Analog zur Integratingsphere-Methode kann auch unter Zuhilfenahme eines isotropen Detektors nicht auf den ursprünglichen Abstrahlwinkel des emittierten Photons von der Diffusoroberfläche geschlossen werden.

Ein vollständiges Bild der Lichtverteilung eines Diffusors lässt sich mit Hilfe eines Goniometeraufbaus bestimmen [127,128]. Dazu wird der zu vermessende Diffusor horizontal in der Rotationsachse eines Rotationsarmes positioniert und fixiert. An diesem Arm befindet sich eine Glasfaser mit Photodiode, nur eine Photodiode [128] oder ein abbildendes Kamerasystem [127], womit das vom Diffusor emittierte Licht detektiert wird. Während der Messung wird der Arm in azimutaler Richtung schrittweise in definierten Winkelschritten um den Diffusor bewegt und die Lichtverteilung in einer Ebene gemessen. Die vom Detektor gemessene Lichtleistung wird dabei dem zugehörigen Winkelschritt zugeordnet. Um den Diffusor in weiteren Ebenen zu charakterisieren (polare Lichtverteilung), wird der Diffusor um seine Längsachse um einen definierten Winkel rotiert. Währenddessen wird der Arm erneut in azimutaler Richtung schrittweise um den Diffusor bewegt und die Lichtverteilung gemessen. Die Ortsauflösung hängt maßgeblich von der gewählten Winkelschrittweite, dem verwendeten Detektortyp und dem Abstand (Länge des Rotationsarmes) zwischen Detektor und Diffusor ab. Die höchste örtliche Auflösung sowie die vollständige Darstellung der Lichtverteilung eines Diffusors wird durch die Verwendung einer abbildenden Kamera als Detektor erreicht. Diese bildet die Diffusoroberfläche mit Hilfe eines Objektivs auf dem Kamerasensor ab. Während des Messvorgangs wird die Kamera in azimutaler Richtung schrittweise in definierten Winkelschritten um den Diffusor bewegt. Dabei werden im jeweiligen Winkelschritt nur Photonen detektiert, welche innerhalb des Akzeptanzwinkel des Objektivs auf dieses treffen. Durch schrittweise Rotation des Diffusors um dessen Längsachse, und Wiederholung der Vermessung des azimutalen Abstrahlprofils, kann auch eine Aussage über das Abstrahlprofil in polarer Richtung getroffen werden. Dadurch kann die gesamte Abstrahlung der Diffusoroberfläche in azimutaler und polarer Richtung winkelabhängig dargestellt werden. Zwar wird mit Hilfe dieses Verfahrens unabhängig vom Diffusortyp das Abstrahlprofil physikalisch korrekt dargestellt, ein Nachteil besteht allerdings in der sehr zeitintensiven Justage- und Messprozedur, durch welche auch Messfehler verstärkt auftreten können [127].

Zur Untersuchung der Lichtverteilung in gewebeähnlichen streuenden Medien muss ein weiteres Verfahren auf Basis eines Gewebephantoms etabliert werden [3]. Zur Nachbildung der Streueigenschaften von Gewebe wird eine fettbasierte Lösung (Lipovenös) verwendet und über die Konzentration dem Streu-Koeffizienten µ_s von Gewebe angepasst. Die Absorptionseigenschaften werden mit Hilfe schwarzer Tinte nachgestellt und ebenfalls über die Konzentration dem Absorptions-Koeffizienten µa von Gewebe angepasst. Durch Vermischen der beiden Substanzen mit Wasser und einem Verfestiger (Agar) kann ein Gewebephantom hergestellt werden, welches die optischen Eigenschaften von Gewebe weitgehend nachbilden kann. Durch geeignete Kombination verschiedener optischer Parameter könnten zudem Schichtmodelle erzeugt werden. Zur Untersuchung der Lichtverteilung aus einer bestimmten Gewebetiefe wird der Diffusor im gewünschten Abstand zur Phantomoberfläche in das Phantom parallel zur Oberfläche eingeführt. Die Lichtverteilung auf der Gewebephantomoberfläche wird mit Hilfe des abbildenden Kameraverfahrens aufgenommen. Die Auswertung basiert auf einem Histogramm der Intensitätsverteilung entlang der Faserlängsachse, wobei zur Mittelung über mehrere parallele Pixelreihen integriert werden kann. Durch Veränderung der Tiefe der Position des Diffusors im Phantom kann die Lichtverteilung an der Oberfläche des Gewebephantoms aus verschiedenen Tiefen bestimmt werden.

Die Abstrahlprofile des Diffusors an Luft (abbildende und nicht-abbildende Kameramethode) sowie die Lichtverteilung im Gewebephantom wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit genutzt, um ein Simulationsmodell zur Berechnung der Lichtverteilung in verschiedenen Umgebungsmedien zu erstellen [3]. Das Simulationsmodell wurde auf Basis der Abstrahlprofile an Luft kalibriert und mit Hilfe der gemessenen Lichtverteilung im Gewebephantom validiert. Im Anschluss wurde das Simulationsmodell verwendet, um den Einfluss von Inhomogenitäten im Abstrahlprofil von Diffusoren auf die Lichtverteilung im Gewebe zu berechnen. Dabei konnte gezeigt werden, dass insbesondere schmale Intensitätsmaxima einer Breite von weniger als 1-2 mm die Lichtverteilung in tieferen Gewebeschichten nicht mehr beeinflussen.

Zur vollständigen Charakterisierung von optischen Faserdiffusoren muss neben der Lichtverteilung im Umgebungsmedium auch die **radiale Auskoppeleffizienz** ε_{rad} ermittelt werden. Unter radialer Auskoppeleffizienz wird der Anteil an seitlich durch Streuung ausgekoppelte Intensität I_{rad} in Bezug auf die eingestrahlte Gesamtlichtleistung I_{ges} verstanden. Der nicht radial ausgekoppelte Anteil wird entweder am distalen Diffusorende reflektiert und in der Diffusorfaser zurück geleitet, oder tritt axial am distalen Diffusorende aus (I_{axial}). Die axiale Emission von Licht am distalen Diffusorende ist je nach Anwendung gewünscht oder zu vermeiden und kann durch Einbringen einer Rückstreuvorrichtung gezielt verändert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde der Diffusor mit Hilfe eines Lasersystems direkt in eine Glasfaser eingeschrieben. Diese ist am distalen Ende plangeschliffen, wodurch der reflektierte Intensitätsanteil an der Grenzfläche Glasfaser-Luft 4% beträgt. In Bezug auf die eingestrahlte Intensität I_{ges} und die radiale Auskoppeleffizienz ε_{rad} kann der reflektierte Intensitätsanteil mit $I_{ref} = I_{ges} \cdot (1 - \varepsilon_{rad}) \cdot 0,04$ berechnet werden. Diese Intensitätsanteil passiert den Diffusorbereich ein weiteres Mal und liefert einen zusätzlichen Intensitätsanteil $I_{rad,2} = I_{rad,1} + I_{ref} \cdot \varepsilon_{rad}$ zur radial ausgekoppelten Intensität $I_{rad,1}$. Der dabei nicht ausgekoppelte Intensitätsanteil I_{back} wird in der Diffusorfaser zurück zur Lichtquelle geleitet und kann anhand Formel 7 abgeschätzt werden. Für einen Diffusor mit einer radialen Auskoppeleffizienz von $\varepsilon_{rad} = 80\%$ beträgt $I_{back} = 0,16\% \cdot I_{ges}$.

$$I_{back} = I_{ref} \cdot (1 - \varepsilon_{rad}) \tag{7}$$

Eine Methode zur Bestimmung der radialen Auskoppeleffizienz nutzt einen Integratingsphere-/Ulbrichtkugel-Aufbau. Zunächst wird der gesamte Diffusor in die Integratingsphere eingeführt und die Leistung I_{ges} innerhalb der Integratingsphere mit Hilfe einer Photodiode gemessen. Dabei wird die gesamte in radialer (I_{rad}) und axialer (I_{axial}) Richtung emittierte Intensität vermessen. Die Summe beider Intensitätsanteile ergibt die Gesamtintensität $I_{ges} = I_{rad} + I_{axial}$. Im anschließenden Schritt wird die Integratingsphere an der dem Eingang gegenüberliegenden Seite geöffnet, und der Diffusor so positioniert, dass das distale Diffusorende maximal 1 mm aus der Kugel herausragt. Am distalen Diffusorende axial emittiertes Licht (I_{axial}) tritt somit nicht in die Integratingsphere ein und wird nicht von der Photodiode detektiert. Diese Messung bestimmt daher direkt den radial abgestrahlten Intensitätsanteil I_{rad} . Zur Berechnung der radialen Auskoppeleffizienz wird der radial abgestrahlte Intensitätsanteil I_{rad} durch die gesamte eingestrahlte Leistung I_{ges} geteilt (Formel 8).

$$\varepsilon_{rad} = \frac{I_{rad}}{I_{ges}} \tag{8}$$

Ein alternativer Ansatz zur Bestimmung der radialen Auskoppeleffizienz ε_{rad} nutzt eine **Photodi**ode. Diese wird in direkter Nähe (Abstand < 1 mm) zum distalen Faserende positioniert und der axial ausgekoppelte Anteil I_{axial} am distalen Faserende vermessen. Radial emittiertes Licht (I_{rad}) wird in diesem Falle nicht gemessen. In einem zweiten Schritt wird der Diffusorbereich von der restlichen Glasfaser abgetrennt und das verbleibende distale Faserende der Glasfaser plan poliert. Durch erneute Positionierung der Photodiode am polierten distalen Faserende kann die gesamte in der Glasfaser geführte Lichtleistung I_{ges} ermittelt werden. Zur Bestimmung der radialen Auskoppeleffizienz kann unter der Annahme, dass der Diffusor selbst keinerlei Intensität absorbiert ($\mu_a = 0$), der axial ausgekoppelte Intensitätsanteil I_{axial} durch die gesamte, in der Glasfaser geführte Intensität I_{ges} geteilt und von 1 subtrahiert werden (Formel 9).

$$\varepsilon_{rad} = 1 - \frac{I_{axial}}{I_{ges}} \tag{9}$$

Durch das destruktive Verfahren, bei welchem der diffus abstrahlenden Bereich abgeschnitten wird, kann der Diffusor nicht für weitere Anwendungen verwendet werden.

Auf Basis der gemessenen radialen Auskoppeleffizienz kann auf die Streueigenschaften des Diffusors selbst geschlossen werden. Die Intensitätsverteilung in streuenden Medien wird durch das Lambert-Beer'sche Gesetz (Formel 6) beschrieben. Unter der Annahme, dass die Absorption im Diffusor vernachlässigbar ist ($\mu_a = 0$), kann unter Verwendung von Formel 10 der Streukoeffizient μ_s für einen Diffusorbereich der Länge $l_{Diffusor}$ berechnet werden. Für einen in der vorliegenden Arbeit hergestellten Glasfaserdiffusor mit einer Länge $l_{Diffusor} = 40$ mm und einer radialen Auskoppeleffizienz von $\varepsilon_{rad} = 80\%$ beträgt $\mu_s = 0.04$ mm⁻¹.

$$\mu_s = -\frac{\ln\left(\frac{1}{0,96} \cdot (1 - \varepsilon_{rad})\right)}{l_{Diffusor}} \tag{10}$$

BEWERTUNG SICHERHEITSRELEVANTER ASPEKTE

Zur Verwendung eines optischen Diffusors im klinischen Umfeld muss dieser in Bezug auf sicherheitsrelevante Aspekte untersucht werden. Diese wurden im Zuge der vorliegenden Arbeit in die folgenden Kategorien untergliedert: **mechanische Stabilität**, **thermische Stabilität**, **Biokompatibiliät** und **Lasersicherheit**.

Zur mechanischen Charakterisierung optischer Diffusoren gibt es in der Literatur keinerlei etablierte Verfahren, die eine reproduzierbare Messung garantieren. Unter dem Begriff der mechanischen Charakterisierung fällt die Bestimmung der Biege- und Zugfestigkeit. Da durch die laserbasierte Bearbeitung vor allem die Biegefestigkeit im bearbeiteten Faserbereich reduziert wird, wurde nur diese untersucht. Für Methoden zur Bestimmung der Zugfestigkeit wird auf entsprechende Fachliteratur verwiesen [133–135]. Zur Bestimmung der Biegefestigkeit wurde bereits ein Verfahren, bei welchem der minimale Biegeradius einer Faser mit Hilfe eines Lineals vermessen wurde, vorgeschlagen [87,123]. Dabei wird die Faser manuell gekrümmt und der Biegeradius anhand einer Skala abgelesen. Da dieser Messansatz nur schwer reproduzierbar ist, wurden zwei etablierte mechanische Verfahren zur Messung der Biegefestigfestigkeit von Diffusoren genutzt. Es wurden der etablierte **4-Punkt-Biegetest (4PBT)** und der **2-Punkt-Biegetest (2PBT)** in dieser Arbeit erstmalig für Diffusoren verwendet [85,136].

Bei einem **4PBT** wird der zu testende Diffusor auf zwei Kanten mit definierten Kantenradien aufgelegt. Anschließend wird von oben an zwei weiteren Punkten innerhalb der Kantenauflagepunkte eine Kraft auf die Faser ausgeübt. Die auf den Diffusor einwirkende Kraft ist zwischen den zwei kraftausübenden Punkten konstant [85]. Durch kontinuierliche Erhöhung dieser Kraft, kommt es zu einer Biegung des Diffusors. Die Kraft, welche beim Bruch des Diffusors anliegt, beschreibt die maximale Bruchkraft F_{max} . Aus der maximalen Bruchkraft F_{max} kann nach [137] die Biegefestigkeit σ (Formel 11) berechnet werden. Dabei beschreibt *l* den Abstand zwischen den beiden kraftausübenden Punkten und *d* den Durchmesser des Diffusors.

$$\sigma = \frac{8 \cdot F_{max} \cdot l}{\pi \cdot d^3} \tag{11}$$

Aus den Parametern h und s des Biegeversuchs lässt sich der minimale Biegeradius R_b nach Formel 12 berechnen [137], wobei h die Strecke, um welche die Faser an den beiden kraftausübenden Punkten nach unten gedrückt wird, und s den Abstand der beiden Auflagepunkte des zu beprobenden Diffusors beschreiben.

$$R_b = \frac{4 \cdot h^2 + s^2}{8 \cdot h} \tag{12}$$

Ein Vorteil des 4PBT gegenüber des 2PBT besteht in der Möglichkeit, die maximale Bruchkraft eines Testobjekts sehr präzise zu vermessen. Dabei können Bruchkräfte mit $\Delta F_{max} = 1 - 10 \ mN$

(zwickiLine 0.5 kN, 4PBT Version, ZwickRoell GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) voneinander differenziert werden. Konstruktionsbedingt erreicht der 4PBT eine maximale Kraftausübung von $F_{max} = 10 N$. Eine Charakterisierung der mechanischen Belastbarkeit der oberflächlich strukturierten Glasfaserdiffusoren war hiermit sehr präzise möglich. Bei der Fertigung stabilerer Diffusortypen, wie z.B. intern laserstrukturierte Faserdiffusoren, reichte die maximal anwendbare Kraft nicht aus, um einen Bruch herbeizuführen.

Aus diesem Grund findet der **2PBT** Anwendung, da hier Bruchkräfte von bis zu 50 N (zwickiLine 0.5 kN, 2PBT Version, ZwickRoell GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) analysiert werden können. Der zu untersuchende Diffusor wird zwischen zwei Metallklemmen mit definierten Kantenradien fixiert, wobei einer durch eine definierte Gummiauflage gepolstert ist. Zur Vermessung der maximalen Bruchkraft eines Diffusors wird dieser zu einer Hälfte innerhalb der Metallklemmen fixiert. Der Einfluss der Diffusorposition in Bezug auf die Austrittskante der Metallklemmen, sollte im Rahmen weiterer Untersuchungen überprüft werden. In einem definierten Abstand *l* zu den Metallklemmen wird der Diffusor mit kontinuierlich zunehmender Kraft unter definierten Bedingungen nach unten gebogen. Die höchsten Biegekräfte wirken auf den Diffusor an der Austrittskante der Metallklemmen. Die Kraft wird solange kontinuierlich erhöht, bis es zum Bruch des Diffusors bei der Bruchkraft *F_{max}* kommt. Der minimale Biegeradius *R_b* errechnet sich nach Formel 13 [137], wobei *E* das Elastizitätsmodul des Diffusors (hier: Quarzglas $E = 7.25 \cdot 10^4 \frac{N}{mm^2}$), *d* den Durchmesser des Diffusors, *F_{max}* die maximale Bruchkraft und *l* den Abstand des kraftausübenden Punkts zur Austrittskante der Metallklemmen beschreibt.

$$R_b = \frac{E \cdot \pi \cdot d^4}{F_{max} \cdot l \cdot 64} \tag{13}$$

Beide vorgestellten Messmethoden (4PBT und 2PBT) sind destruktive Verfahren, da der minimale Biegeradius durch Rechnung aus der maximalen Bruchkraft bei Zerstörung abgeleitet wird. Für eine statistisch nutzbare Aussage musste eine genügend hohe Stückzahl an Diffusoren (hier: n = 10) getestet werden, da die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Diffusoren aus dem Werkstoff Quarzglas bestehen. Als spröder Werkstoff unterliegt dieser bei der Ermittlung von Bruchparametern (z.B. maximale Bruchkraft, ...) großen Schwankungen.

Zur Charakterisierung der **thermischen Stabilität** von optischen Diffusoren wird untersucht, ob die Diffusoren hohe Lichtleistungen im Bereich von 1 W (iPDT) bis 15 W (ELT) in verschiedenen Umgebungsmedien abstrahlen können, ohne selbst beschädigt zu werden. Abhängig vom Anwendungsfeld des Diffusors im klinischen Umfeld müssen dazu unterschiedliche Umgebungsmedien untersucht werden.

Klinisch wird bei der ELT der Diffusor in eine mit Blut gefüllte Vene positioniert. Bei der Harnblasen-PDT wird vor, bzw. während der Therapie die Blase mit einer Kochsalz-Lösung gespült. Für beide Anwendungsfelder wird deshalb die thermische Stabilität des Diffusors im Umgebungsmedium **Wasser** untersucht. Der Absorptionskoeffizient von Wasser ist wellenlängenabhängig [111,112] und variiert im sichtbaren, bzw. nahinfraroten Bereich um mehrere Größenordnungen. Im sichtbaren Wellenlängenbereich ($\lambda = 400$ nm ... 800 nm) besitzt Wasser einen Absorptionskoeffizienten von $\mu_a < 10^{-2}$ cm⁻¹, während im nahen Infrarotbereich bei einer Wellenlänge von $\lambda = 1000$ nm der Absorptionskoffizient $\mu_a \approx 10^{-1} cm^{-1}$, und für $\lambda = 2000$ nm bereits $\mu_a \approx 10^4$ cm⁻¹beträgt [138]. Für einen eingestrahlten Wellenlängenbereich $\lambda < 1000$ nm kann demnach davon ausgegangen werden, dass es in direkter Diffusornähe nicht zu starker Absorption und damit einhergehend zur Erwärmung kommt. Für Wellenlängenbereiche $\lambda > 1000$ nm wird ein zunehmender Anteil des eingestrahlten Lichts vom Umgebungsmedium Wasser absorbiert. Wasser besitzt im Vergleich zur Luft neben einer hohen spezifischen Wärmekapazität ($c = 4, 2 \frac{\text{kg}}{\text{kJ}\cdot\text{K}}$) auch einen niedrigen thermischen Wärmeleitwiderstand ($\kappa = 0.6 \frac{\text{W}}{\text{m}\cdot\text{K}}$) [139,140]. Daher wird absorbierte Energie in das Umgebungsmedium verteilt und der Diffusor gekühlt. Im Einzelfall muss untersucht werden, ob die Kühlung für die eingestrahlte Wellenlänge, die eingestrahlte Leistung und den verwendeten Diffusortyp ausreicht, um Schäden am Diffusor zu verhindern.

Für die photodynamische Therapie im Bereich luftgefüllter Organe, wie z.B. der Speiseröhre und den Bronchien, muss untersucht werden, ob die thermische Stabilität des Diffusors auch im Umgebungsmedium **Luft** gewährleistet werden kann. Luft besitzt im Vergleich zum Umgebungsmedium Wasser über den relevanten Wellenlängenbereich von $\lambda = 250$ nm ... 10000 nm eine vernachlässigbar geringe Absorption [141]. Dies bedeutet, dass das vom Diffusor emittierte Licht nicht in direkter Umgebung absorbiert werden kann und es folglich zu keiner Erwärmung in direkter Diffusorumgebung kommt. Für den Fall, dass der Diffusor selbst einen Teil der eingekoppelten Leistung absorbiert, würde dieser Wärme entwickeln. Dies kann unter Zuhilfenahme einer Wärmebildkamera im Umgebungsmedium Luft untersucht werden. Da Luft im Vergleich zum Wasser eine niedrigere spezifische Wärmekapazität ($c = 1.0 \frac{\text{kg}}{\text{kJ}\cdot\text{K}}$) und einen hohen thermischen Wärmeleitwiderstand ($\kappa = 25.8 \frac{\text{W}}{\text{m}\cdot\text{K}}$) besitzt [142], kann die entstandene Wärme im Vergleich zum Umgebungs-

medium Wasser schlechter vom Diffusor wegtransportiert werden.

Speziell für den Fall der interstitiellen Anwendungen von Licht im Gewebe (z.B. iPDT) muss die thermische Stabilität im Umgebungsmedium Gewebe untersucht werden. Im Kapitel Lichtausbreitung im Gewebe wurde bereits erwähnt, dass die Lichtverteilung im Gewebevolumen direkt von den optischen Gewebeeigenschaften (µa, µs) abhängt. Abhängig von der eingestrahlten Wellenlänge und der Zusammensetzung des Gewebevolumens, kommt es zur Absorption des Photons durch Moleküle im Gewebe (z.B. Wasser, Hämoglobin, ...) [121]. Die absorbierte Energie erzeugt Wärme und verteilt sich abhängig von den thermischen Eigenschaften (Wärmekapazität und Wärmeleitwiderstand) auf umliegende Gewebebereiche [143-145]. Je höher die Photonenfluenz in einem Gewebevolumen ist, desto höher liegt die absorbierte Energie und desto höhere Temperaturen entstehen. Die höchsten Photonenfluenzen, und damit einhergehend die höchsten Temperaturen, werden knapp unter der Gewebeoberfläche erreicht [3]. Treten dort lokal Temperaturen über 100°C auf, kommt es zur thermischen Zersetzung des vorliegenden Gewebes [146]. Das Gewebe karbonisiert und absorbiert auftreffendes Licht nahezu vollständig. Dahinter liegende Geweberegionen werden abgeschattet, wodurch die Lichtverteilung und somit der Behandlungsverlauf gegebenenfalls negativ beeinflusst wird. Zudem treten auf Grund des hohen Absorptionskoeffizienten von karbonisiertem Gewebe lokal hohe Temperaturen auf, wodurch selbst aus Quarzglas gefertigte Diffusoren thermisch zerstört werden können [2]. Daher muss bei klinischen Anwendungen das Auftreten von Karbonisation durch eine geschickte Wahl an Laserparametern verhindert werden. Neben den Charakterisierungen in Bezug auf mechanische und thermische Stabilität muss für die Anwendung im klinischen Umfeld auch eine Evaluierung bezüglich **Biokompatibilität** erfolgen. Da es sich bei einem interstitiell eingeführten Lichtapplikator im Falle der iPDT und der LITT bei neurochirurgischen Eingriffen um ein Medizinprodukt der Kategorie 3, bzw. im Falle der ELT um ein Medizinprodukt der Kategorie 2a handelt, sind die entsprechenden Anforderungen durch die Verordnung (EU) 2017/745 für Medizinprodukte [147] definiert und müssen vor einer Vermarktung eingehalten werden.

Bei Applikation hoher Lichtleistungen sollte zudem ein Augenmerk auf die einzuhaltenden Lasersicherheitsaspekte, insbesondere im Rahmen einer Operation, gelegt werden. Im Vergleich zu freistrahlgeführten Lichtleistungen müssen auf Grund der Faserführung Teilaspekte der Lasersicherheitsbetrachtung die Einflüsse der Glasfasernutzung berücksichtigt werden. Bei der Bestrahlung von Gewebearealen mit Hilfe optischer Diffusoren, wird das in der Diffusorfaser geleitete Licht durch den diffus abstrahlenden Bereich gezielt sphärisch/zylindrisch um den Diffusor abgestrahlt. Die Intensität des abgestrahlten Lichtes nimmt im Falle einer Punktlichtquelle mit dem Abstandsquadratgesetz $I(r) = I_0 \cdot \frac{1}{r^2}$ ab [148], wobei r der Abstand zwischen Diffusor und betroffenen Person beschreibt. Dies bedeutet, dass die Intensität bei Verdopplung des Abstand auf ein Viertel der ursprünglichen Intensität abfällt. Daher gilt es den größtmöglichen Abstand zur Strahlungsquelle einzuhalten. Der "worst-case" wird durch den Bruch der Diffusorglasfaser abgebildet, was zu einer ungewollten anterograden Abstrahlung führt. An der Bruchkante treten auf Grund des geringen Faserdurchmessers sehr hohe Leistungsdichten auf. Diese liegen für einen Diffusor $(d = 1 mm, l = 40 mm, A = 125 mm^2)$ bei der Verwendung einer Diffusorfaser $(d = 1 mm, l = 40 mm, A = 125 mm^2)$ 400 μ m, $A = 0.5 \text{ mm}^2$) an der Bruchstelle um einen Faktor 250 über den Leistungsdichten im diffus abstrahlenden Bereich. Bei der iPDT kann bei einer eingekoppelten Leistung von 1,0 W an der Bruchstelle eine Leistungsdichte von 200 W/cm² auftreten. Im Falle der ELT bei einer Applikation von 10 W können sogar Leistungsdichten von bis zu 2000 W/cm² erreicht werden. Kommt die Bruchstelle mit dem umliegenden Gewebe in Berührung kann es an dieser Stelle zu unerwünschter Karbonisierung kommen. Im Rahmen einer Behandlung (intra- und extrakorporal) können derartige Schäden schwerwiegende Komplikationen im Behandlungsverlauf hervorrufen. Einführhilfen (z.B. Endoskope) oder Katheter (z.B.: Endotrachealtuben) können thermische Schäden erfahren, oder auch einen Brand auslösen. Beim Bruch einer Faser außerhalb des Körpers, wird die Strahlung unkontrolliert im Operationsraum freigesetzt und kann auf den behandelnden Arzt sowie umstehendes Personal (extrakorporal, okular) treffen. Um dieses Risiko zu minimieren, ist die verwendete Diffusorfaser vor der Behandlung auf mögliche Fehlstellen zu kontrollieren. Darüber hinaus muss die, für die verwendete Therapielaserwellenlänge passende Laserschutzbrille von allen an einer Behandlung beteiligten Personen getragen werden. Die Lasersicherheitsvorschriften in den aktuellen Versionen sind von den im Operationssaal tätigen Personen einzuhalten und im Zweifel mit dem Laserschutzbeauftragten abzustimmen.

FAZIT

In der vorliegenden Dissertation wurden die Herstellung und Bewertung von optischen Diffusoren für die medizinische Anwendung sowohl experimentell als auch theoretisch untersucht. Die gefertigten Diffusoren wurden charakterisiert, sowie verschiedene Messmethoden zur Charakterisierung der Abstrahlcharakteristika vorgestellt und deren Vor- und Nachteile diskutiert. Sicherheitsrelevante Aspekte für den klinischen Alltag wurden in Bezug auf mechanische und thermische Stabilität, Biokompatibilität und Lasersicherheit beleuchtet.

Es wurden zwei Verfahren zur Herstellung von Glasfaserdiffusoren mit oberflächlicher [1] und interner [2] Strukturierung mit Hilfe eines Ultrakurzpuls-Lasers entwickelt. Es konnte gezeigt werden, dass durch Einschreiben von Streuzentren in den Kern von Glasfasern ein mechanisch stabiler Diffusor mit homogenem Abstrahlprofil und hoher radialer Auskoppeleffizienz hergestellt werden kann, mit welchem hohe Leistungen (< 15 W) in Gewebeumgebung appliziert werden können [2]. Die mechanische Stabilität der hergestellten Diffusoren wurde anhand eines 2-Punkt-Biegetests vermessen. Dabei wurde aus der maximalen Bruchkraft der minimale Biegeradius errechnet. Für

die hergestellten Diffusoren betrug dieser $R_b = (15,4 \pm 1,5) \text{ mm}$ im Vergleich zu $R_b = (9,8 \pm 0,4) \text{ mm}$ für unstrukturierte Glasfasern. Das Abstrahlprofil der hergestellten Diffusoren wurde mit Hilfe der abbildenden und nicht-abbildenden Kameramethode charakterisiert. Die gemessene Standardabweichung der Intensität entlang der Diffusorlängsachse von der mittleren abgestrahlten Intensität betrug für die hergestellten Diffusoren $(19 \pm 5)\%$ [2]. Die radiale Auskoppeleffizienz wurde durch die Messung mittels Photodiode gemessen und betrug $\varepsilon_{rad} = (81,5 \pm 5,9)\%$ [2]. Die thermische Stabilität des Diffusors wurde für die Umgebungsmedien Luft, Wasser und Gewebe bis zu einer eingestrahlten Leistung von 15 W gezeigt [2]. Limitiert wurde die applizierbare Leistung durch das Auftreten von Karbonisationszonen bei Leistungen größer 15 W. Diese beeinflussen die Lichtverteilung negativ und führen zusätzlich zu sehr hohen Temperaturen in direkter Diffusorumgebung und zerstören diesen nach wenigen Sekunden. Dies sollte verhindert werden und kann durch eine geschickte Wahl der Laserparameter, basierend auf der Erfahrung des behandelnden Arztes oder mittels ex-vivo Gewebeexperimenten, vermieden werden.

Weitere Untersuchungen konnten den Einfluss von Inhomogenitäten im Abstrahlprofil von Diffusoren auf die Lichtverteilung im Gewebe theoretisch und experimentell beschreiben [3]. Dazu wurde ein Simulationsmodell entwickelt, welches auf Basis der Lichtverteilung eines Diffusors, gemessen mit Hilfe des abbildenden und nicht-abbildenden Kameramessverfahrens, kalibriert, und anhand der gemessenen Lichtverteilung im Gewebephantom validiert wurde. Das entwickelte Simulationsmodell wurde im Anschluss verwendet, um die Auswirkungen verschiedener Abstrahlprofile auf die Lichtverteilung im Gewebe abzuleiten. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem Intensitätsmaxima im Abstrahlprofil eines Diffusors bei einer Breite von weniger als 1-2 mm die Lichtverteilung ausschließlich in direkter Diffusorumgebung beeinflussen [3]. Für Gewebetiefen größer 1 mm haben diese keine weitere Auswirkung auf die Lichtverteilung [3].

Weitere Untersuchungen zur Herstellung von Diffusoren, insbesondere die Zusammenhänge zwischen fs-Laserparameter, daraus resultierenden Streustrukturen und dem Auskoppelverhalten des hergestellten Diffusors, sollten Aufschluss geben, damit Diffusoren unter der Berücksichtigung von vordefinierten Qualitätskriterien gefertigt werden können. Dabei wurde der in der vorliegenden Arbeit untersuchte Einfluss von Inhomogenitäten in Abstrahlprofilen auf die Lichtverteilung im Gewebe berücksichtigt. Schließlich erscheint es möglich, Diffusoren mit vordefiniertem Abstrahlprofil herzustellen und diese an die therapie- und patientenbedingten Anforderungen anzupassen. Dies würde ein erhebliches Optimierungspotential eröffnen, die patientenspezifische Therapie für den behandelnden Arzt erleichtern und somit schließlich einen Vorteil für den Patienten bringen.

ORIGINALMANUSKRIPTE

Stephan Ströbl, Chrisoph Vonach, Johannes Gratt, Matthias Domke, Ronald Sroka, "Ultrafast-Laser Manufacture of Radially Emitting Optical Fiber Diffusers for Medical Applications", Journal of Laser Micro/Nanoengeneering 14(1) 43-48 (2019), JIF: 0.82

Stephan Ströbl, Felix Wäger, Matthias Domke, Adrian Rühm, Ronald Sroka, "Homogeneously emitting, mechanically stable, and efficient fs-laser machined fibre diffusers for medical applications", Lasers in Surgery and Medicine, accepted on 12.11.2020, JIF: 3.02

Stephan Ströbl, Matthias Domke, Adrian Rühm, and Ronald Sroka, "Investigation of non-uniformly emitting optical fiber diffusers on the light distribution in tissue", Biomed. Opt. Express 11(7), (2020), JIF: 3.910

ULTRAFAST-LASER MANUFACTURE OF RADIALLY EMITTING OPTICAL FIBER DIFFUSERS FOR MEDICAL APPLICATIONS

Stephan Ströbl, Chrisoph Vonach, Johannes Gratt, Matthias Domke, Ronald Sroka, "Ultrafast-Laser Manufacture of Radially Emitting Optical Fiber Diffusers for Medical Applications", Journal of Laser Micro/Nanoengeneering 14(1) 43-48 (2019), JIF: 0.82

Kurzfassung:

Es wurde eine neue Herstellungsmethode entwickelt, die es erlaubt, mit Hilfe eines Ultrakurzpuls-Lasers radial emittierende Faserdiffusoren herzustellen. Diese sollen für die Photodynamische Therapie (PDT) eine homogene Abstrahlung bei hoher Auskoppeleffizienz liefern. Zur dreidimensionalen Laserbearbeitung von Glasfasern wurde die zu bearbeitende Faser in eine Rotationsachse eingespannt. Die Bearbeitung der Faser erfolgte durch gezielte Ablation der Faserkernoberfläche. In einem ersten Ansatz wurden zwei Diffusor-Geometrien hergestellt, eine zylindrische und eine konisch geformte.

Zur Bestimmung des Abstrahlprofils wurde Licht eines Diodenlasers mit geringer Leistung ($\lambda = 670$ nm) in die Glasfaser eingekoppelt und die Lichtverteilung auf der Diffusoroberfläche mit Hilfe des abbildenden Kameraaufbaus ermittelt. Auf Basis der geometrischen und optischen Eigenschaften der zwei Diffusorgeometrien wurde zusätzlich mittels einem 2D-Matlab-Modell und einem 3D-LightTools-Modell das Abstrahlprofil simuliert.

Sowohl die simulierten als auch die gemessenen Intensitätsprofile entlang der zylindrischen und der sich verjüngenden Faserspitze sind jeweils gekennzeichnet durch ein Intensitätsmaximum im proximalen Diffusorbereich, konstanter Intensität in der Mitte und exponentiell abnehmender Intensität im distalen Diffusorbereich. Bestehende Unterschiede zwischen Simulations- und Messergebnissen müssen im Zuge weiterer Untersuchungen analysiert werden. Durch Anpassung der Simulationsmodelle basierend auf den gemessenen Abstrahlprofilen kann ein grundlegendes Verständnis über den Einfluss von Laserbearbeitung auf das Abstrahlprofil lasergefertigter Diffusoren entwickelt werden. Dadurch soll es ermöglicht werden, Faserdiffusoren mit einem vordefinierten 3D-Abstrahlprofil mit Hilfe eines Ultrakurzpuls-Lasers herzustellen.

Der Anteil von Stephan Ströbl an dieser Arbeit war: Auswertung und Vergleich gemessener und simulierter Abstrahlprofile von radial-abstrahlenden Diffusoren, Optimierung von Simulationsmodellen, und die Erstellung des Manuskripts. Die Fertigung der Diffusoren sowie die Optimierung der Simulationsmodelle wurden basierend auf den Masterarbeiten der Herren Vonach und Gratt durchgeführt. Motivation, fachliche Unterstützung, Diskussionen, sowie sprachliche und fachliche Optimierungen des Manuskriptes wurden von den Herren Domke und Sroka beigetragen.

Ultrafast-Laser Manufacture of Radially Emitting Optical Fiber Diffusers for Medical Applications

Stephan Ströbl***, Christoph Vonach*, Johannes Gratt*, Matthias Domke*, Ronald Sroka** * Vorarlberg University of Applied Sciences, Dornbirn, Austria stephan.stroebl@fhv.at

** Laser-Forschungslabor, LIFE-Zentrum – Department of Urology, University Hospital Munich,

Germany

Photodynamic Therapy (PDT) is a gentle method to treat cancer through irradiation by light. To guarantee a positive result from the treatment, a complete illumination of the treated malignant volume has to be reached. The technical challenge is to specifically decouple light from a wave guide, inserted into malignant regions. The aim of this study was to measure and simulate the radiation profile of radially emitting diffusers. An ultrafast laser system combined with a rotational axis was used to machine the distal end of optical fibers. Cylindrical and tapered shaped diffusers were produced. A low power diode laser ($\lambda = 670$ nm) was coupled into the fiber to determine the emission profile, which was measured via a camera setup. The measured emission profiles were simulated using a 2D-Matlab model and a 3D-LightTools model. The simulated and measured intensity profile along the cylindrical and the tapered fiber tip is characterized by an intensity maximum at the beginning, constant intensity in the middle, and exponentially decreasing intensity at the end. The studies indicate that fiber diffusers with tailored 3D radiation profile can be manufactured using ultrafast lasers. Further investigations have to be performed to adapt the simulations to the measured data.

DOI: 10.2961/jlmn.2019.01.0008

Keywords: ultrashort pulse, laser ablation, optical fiber, radial fiber diffuser, Monte Carlo method, raytracing, photodynamic therapy

1. Introduction

Interstitial Photodynamic Therapy (iPDT) is a low power radiation method to selectively treat brain cancer [1]. A drug (ALA – aminolevulinic acid) is administered per os to the patient, which induces an accumulation of protoporphyrine IX (PPIX), a photosensitive drug, selectively within the cancer cells, due to bypassing the regulation of the ferrochelatase, the last step in the hemebiosynthesis. When illuminating the photosensitive brain regions via a light wave guide with non-thermal light intensities at a certain wavelength (for PPIX: $\lambda = 635$ nm), the PPIX molecules become excited. When it relaxes to the ground level, the available energy can be transferred to the tissue oxygen, and a reactive singlet oxygen species is generated. The reactive oxygen species acts toxic towards the nearby cancer cells. Thereby, the tumor cells are eliminated selectively, while the healthy tissue remains untouched. [1-3]

For the iPDT optical fibers are used to deliver the light into the treated brain volume. The light has to be homogeneously decoupled from the fiber to guarantee uniform illumination of the treatment site [4-8]. Therefore, diffusers are affixed to the distal end of the fiber. Currently, the most common technical realization is to use scattering material (e.g. TiO_2) embedded in silicone, which is connected to the fiber tip. By varying the particle density of the scattering material along the diffuser length, the radiation profile can be changed. Although the diffuser technology undergoes permanent development, there is a loss of power and hence heat generation observable at the transition zone between the distal bare fiber end and the affixed diffuser tip. The generation of heat can damage the transition zone between fiber and diffuser tip. As the development of heat is not desired for low power applications and may be critical to adjacent healthy tissue, different approaches were developed solving this limitation in the past years.

One approach targets on surface ablation directly on the light wave guide. For example, a CO_2 laser ($\lambda = 10,600$ nm) can be used to create a grid like structure on the fiber surface. Thereby, the surface gets roughened, leading to a disruption of total internal reflection, whereby the chance of photon decoupling from the fiber core is increased [9, 10]. However, the radiation profile could not be modified by varying the structural changes, as the method ablates quite roughly on the fiber surface. This can be attributed to the large focal spot of the CO_2 laser due to its emission wavelength of $\lambda = 10,600$ nm.

Using an excimer laser, the fiber tips could also be modified [11]. Focusing inside the fiber core, ablation through the whole fiber core was achieved. Due to its emission wavelength $\lambda = 248$ nm, a small focal spot could be achieved, which allowed for a drilling through the fiber core. Although a decoupling of laser light was achieved, the method didn't allow a reproducible manufacturing process of fiber diffusers so far.

The use of ultrafast-lasers with pulse durations in the range of femtoseconds allows a clean and reproducible targeting of the fiber core. The use of ultrafast-lasers can be split in two approaches. One targets at the surface ablation of the fiber core [15], the other one at internal modifications [12-14]. By focusing the laser beam inside the fiber core, the cladding remains untouched, whereas the material within the laser focus gets modified [16]. By delivering sufficient energy to a certain region, altering of the refractive index could be observed. The regions of modified refractive

indices act as scattering centers and disrupt the light guidance through the fiber. Thereby, light gets decoupled from the fiber. As the cladding around the fiber core is not targeted, the mechanical stability of the fiber remains even after modifying the core. [12-14]

An external structuring approach using an ultrafast-laser showed that it is possible to homogenize the emission profile of a diffuser by fabricating rectangular defects with varying geometry [15]. The geometry of each defect was determined by performing a two-dimensional ray tracing simulation with defects on one side of the fiber. The approach worked well for one sided defects but it has not been verified for three-dimensional radially emitting diffusers so far [15]. Therefore, a new fabrication method was developed, which allows to manufacture radially emitting fiber diffusers. The procedure is based on adding a rotational axis to the workbench of the ultrafast-laser, in which the fiber is fixed. In a first approach, two diffuser geometries were produced, a cylindrical and a tapered shaped one. The radiation profile of the produced fiber diffusers were measured using a camera setup and were compared to simulation data. To verify the measured radiation profiles, two different simulation approaches were used, a two-dimensional Monte-Carlo simulation (Matlab) and a ray tracing software (LightTools).

2. Materials & Methods

For this study two different diffuser geometries were fabricated using a laser processing machine (microSTRUCT vario, 3D-Micromac, Chemnitz, Germany) equipped with an ultrafast-laser system (Spirit, Spectra-Physics, Rankweil, Austria). The laser pulses were applied onto an optical fiber (E-6100-B, Dornier MedTech GmbH, Weßling, Germany). The fiber has a silica core with a diameter of 600 μ m and a refractive index of n_{core} = 1.46. The core is surrounded by a polymer cladding with a thickness of 15 μ m and a refractive index of n_{cladding} = 1.37. The core and cladding is surrounded by a polymer buffer, which enhances the mechanical stability of the fiber. However, to allow surface ablation on the fiber core, the polymer buffer had to be removed.

In order to ablate material from the cladding and the silica core effectively, specific laser parameter were chosen. The pulse duration of the laser system is $t_p = 380$ fs and the pulse repetition rate $f_{rep} = 200$ kHz. The output wavelength was set to $\lambda = 520$ nm. By using a long-focal-length objective (f = 170 mm), the radius of the focused beam was set to $\omega_0 = 6 \,\mu\text{m}$. The Rayleigh length of the beam was calculated to be $z_R = 217 \mu m$. To obtain maximal ablation efficiency, the laser fluence was set to $\Phi = 4 \text{ J/cm}^2$ by setting the emitted laser power to P = 0.25 W [17]. The scanning speed of the laser beam was set to v = 1000 mm/s, leading to a pulse-to-pulse distance of 5 µm. In order to ablate areas of a width bigger than the beam width, the laser scanner has to scan over the intended area in parallel lines with a line spacing set to 5 µm. To obtain an ablation area of constant depth, the parallel lines were rotated after each scanning step. The depth of the ablated area is connected linearly to the number of scanning cycles [18].

The fabrication of radially emitting fiber diffusers requires the implementation of a rotation axis as the laser focus position is stationary and can only be varied in xydirection. Therefore, the decoated fiber tip needs to be



Fig. 1 Schematic setup of ultrafast-laser fiber processig with rotational axis.

tightly strapped to a rotation axis. The structure of the mount is schematically drawn in Fig. 1. In order to align the fiber surface to the focal plane of the laser, the fiber is mounted on a positioning table and a tiltable stage to adjust the fiber to the focal plane. After setting the rotational shift of the rotation stage to 9° , a cylindrical and a tapered shaped diffuser was fabricated. In Fig. 2a, a SEM image of a cylindrically processed fiber tip is shown. Fig. 2b shows a tapered fiber tip geometry with a diffuser length of 20 mm.



Fig. 2 SEM images (JSM-7100F, JEOL, Tokyo, Japan) of manufactured fiber tips. - a: cylindrical, b: tapered.

The radiation profile of the manufactured diffuser types was measured using a monochrome camera imaging system (DMK41AU02, TheImagingSource Europe GmbH, Bremen, Germany). The exposure time of the camera was set to 1/10000 s to avoid over-saturation of pixels. The light of a laser diode (LPM670, Thorlabs GmbH, Dachau, Germany) was coupled into the fiber using a lens (f = 75 mm). The output wavelength of the diode is $\lambda = 670$ nm with a maximum emission power of 5.5 mW. The camera objective was focused onto the fiber surface, which was positioned at a distance of 30 cm to the camera objective. To reduce background reflections, the mounting socket for the fiber diffuser was painted matt-black and the surrounding room light was switched off. The schematic camera setup to obtain the radiation profile of diffuse emitting fibers is illustrated in Fig. 3.

The recorded image is analyzed using an open access software (ImageJ, Bethesda, MA, USA). The software allows the measurement of pixel brightness along a path with a specific width. In order to reduce noise due to laser speckle effects, five consecutive pixel lines were selected and averaged. The surface brightness with its corresponding position along the diffuser were graphically visualized for the cylindrical and the tapered diffuser.



Fig. 3 Schematic measurement setup to obtain the radiation profile of a fiber diffuser.

In order to evaluate for the power irradiated to a certain tissue volume, a correction has to be applied to the tapered diffuser. As the surface area per diffuser length reduces gradually over the diffuser length, a factor has to be added to the measured intensity values. Therefore, the measured intensity was decreased over the length of the tapered diffuser by the factor m(l) shown in Equation 1, with l being the position along the diffuser axis and L being the maximal diffuser length. For the cylindrical diffuser, m = 1, hence, the surface brightness distribution on the diffuser corresponds to the power profile distributed to the surrounding volume.

$$m(l) = \left(1 - \frac{l}{L}\right) \tag{1}$$

Two different simulation methods were applied: a twodimensional Monte Carlo simulation approach performed with Matlab (R2018a, The MathWorks, Natick, MA, USA) [14] and a three-dimensional approach using the ray tracing software LightTools (Version 8.5, Synopsis, Mountain View, CA, USA). For both simulation approaches a total of 1 x 10⁷ rays were modelled.

For the Matlab approach, the intersection points between photon and shape of the diffuser were calculated using a Newton Algorithm [19]. Therefore, the photon path and the diffuser shape were expressed as mathematical equation of a straight line in the following form:

$$y(x) = kx + t \tag{2}$$

where:

k is the slope of the straight line t is the ordinate intercept of the straight line.

The location of photon generation t_p is a number between $\pm r_{core}$ randomly generated by an internal Matlab command, hence generating only photons within the fiber core. The value of k_p depends on the photon emission angle β , which was also generated randomly between $\pm \beta_{max}$. The value for k_p can be calculated according to Equation 3.

$$k_p = \tan(\beta_{max}) \tag{3}$$

If a photon hits the surface of the fiber, it either decouples or gets reflected. This is described by a decoupling probability p, which was set to p = 0.815, according to previous studies [15].

In case the photon is reflected within the fiber core, the sign of k_p changes and a new ordinate intercept has to be calculated:

$$\mathbf{t}_p = \mathbf{y}_{ref} - \mathbf{k}_p \mathbf{x}_{ref} \tag{4}$$

where:

 y_{ref} is the y-value of the intersection point x_{ref} is the x-value of the intersection point

The ordinate intercept of the shape t_s represents the radius of the diffuser, which can be modified in order to fit to the real diffuser shape. If the shape is cylindrically, the value of k_p was set to $k_p = 0$. If the shape is tapered, k_p can be calculated according to Equation 5.

$$k_p = -\mathbf{t}_s l \tag{5}$$

where:

l is the length of the diffuser

The intersection point of y_s and y_p is calculated by using the Newton Algorithm. Therefore, Equation 6 was minimized to $f \rightarrow 0$.

$$f = y_s^2 - y_p^2$$
 (6)

where:

 y_s is the path function of the shape y_p is the path function of the photon

For the LightTools simulation a fiber with the implemented diffusers, the cladding, the light source and the receivers were modeled. The fiber core was set to a cylinder with a diameter of 600 µm and a length of 1.5 m. The core was surrounded by a tube with an inner diameter of 600 µm and a thickness of 15 µm, which acted as cladding. The refractive indices were set according to the optical properties of the processed fibers to $n_{core} = 1.46$ for the core and $n_{cladding} = 1.37$ for the cladding material. Hence, the angle of total internal reflection can be calculated according to Equation 7. Therefore, rays with an incident angle smaller than $\pm \beta_{max}$ will be guided inside the fiber core.

$$\theta_c = \sin^{-1}\left(\frac{n_{cladding}}{n_{core}}\right) = \sin^{-1}\left(\frac{1.37}{1.46}\right) = 69.77^{\circ}$$

$$\beta_{max} = 90^{\circ} - \theta_c = 20.23^{\circ}$$
(7)

The laser machined surfaces were modeled as lambertian scattering surfaces.

To model a light source, a circular surface emitter $(d = 590 \ \mu m)$ was placed at the proximal fiber end. The source emitted rays with a random angle in the range of $\pm \beta_{max}$.

To detect photons decoupled from the diffuser surface, surface receivers (red) were placed around the diffusing area, as shown in Fig. 4. The surface receivers were attached to the inner surfaces of a hollow cuboid. The inner dimension of the cuboid were $630 \ \mu m \ x \ 630 \ \mu m$ and a length of 30 mm with absorbing surfaces. The diffuser was placed in the middle of the cuboid.

In order to compare the measured radiation profiles of the tapered and the cylindrical diffuser, both profiles were visualized in one graph. This was performed for the surface brightness along the diffuser length as well as the distributed power to the surrounding volume. By adding the radiation profiles obtained by simulations, a comparison between measurement and simulation for the tapered and the cylindrical diffuser tip was performed.



Fig. 4 Model used in LightTools simulation. Processed fiber core (blue) and receiver surfaces (red).

3. Results

In Fig. 5 the measured surface brightness on the diffuser is shown for a tapered (black) and a cylindrical (red) fiber tip. While the intensity of the cylindrical diffuser decays over the full diffuser length, the tapered form leads to an emission with almost constant intensity over the complete diffuser length.



Fig. 5 Brightness on the surface of a tapered (black) and cylindrical (red) diffuser measured with camera setup.

In Fig. 6 the power distributions to the surrounding volume are shown for the tapered and the cylindrical diffuser. A strong emission at the diffuser beginning (diffuser length = 0 mm) and a fast decrease in intensity can be seen for both geometries within the first 2 mm. After approximately 2 mm both emission intensities have a constant decrease over the remaining diffuser length.



Fig. 6 Radiation profile of tapered (black) and cylindrical (red) shaped diffuser measured with camera setup.

The emission profiles gained from the Matlab and the LightTools simulations are shown in Fig. 7 and 8 for the tapered and the cylindrical diffuser tip respectively. For better comparison, also the measured emission profiles shown in Fig. 6 are added to both Figures. The tapered and the cylindrical geometry show an equivalent behaviour in its radiation profile for both simulative approaches. At the starting point of the laser ablated area (diffuser length = 0 mm), a strong emission can be detected, followed by a region of constant radiation with a length of approximately 2.5 mm for the LightTools simulation and 2 mm for the Matlab simulation. Afterwards, the simulated intensity drops in approximately 3 mm to almost zero emission, where the LightTools simulation decreases faster than the Matlab one's. Hence, most of the photons are decoupled within approximately 7 mm of diffuser length.



Fig. 7 Radiation profile of tapered shaped diffuser simulated with Matlab (red) and LightTools (black).
JLMN-Journal of Laser Micro/Nanoengineering Vol. 14, No. 1, 2019



Fig. 8 Radiation profile of cylindrically shaped diffuser simulated with Matlab (red) and LightTools (black).

4. Discussion

The aim of the presented investigation was to develop a method to manufacture radially emitting diffusers by means of ultrafast-laser surface ablation of the fiber material for use in medical application. By setting the angular shift of the rotational axis to 9° , one tapered and one cylindrical diffuser was fabricated. The brightness on the diffuser surface (surface brightness over diffuser length) was measured by a camera imaging setup. From the surface brightness, the irradiated power distribution to the surrounding tissue was calculated and compared to intensity profiles simulated via Matlab (Monte Carlo) and Light Tools (Ray tracing).

Regarding the comparison of the emitted power between cylindrical and tapered shaped diffusers, no differences concerning the emission profiles were observed. This may be explained by the fact, that the emitted power isn't affected by the reduction in diffuser diameter along the diffuser length. However, observing the intensity on the diffuser surface, the cylindrical diffuser showed a decreasing emission profile, whereas the tapered one showed a constant intensity emission over the complete diffuser length. This could be of interest for high power applications, where tissue coagulation is not desired directly on the transition between diffuser and tissue. For low power applications, such as PDT, a homogeneous power distribution within the tissue is desired.

Comparing the measurement results to the results gained from the simulation, major differences could be observed. The area of constant emission in the simulation can be connected to the maximal photon angle $\pm \beta_{max}$. The length of the constant area can be calculated via $l_{const} = d_{core} \tan(\beta_{max})$. After l_{const} the first photons (emission angle $\pm \beta_{max}$) intersect with the diffuser surface for a second time. As a fraction of the photons with this emission angle have already decoupled at the first intersection, the emitted intensity starts to decay. However, the region of constant emission is not visible in the measured data set. The second difference between measurement and simulation is the decay after the region of constant emission. While the manufactured diffusers emit over the whole processed length, the simulated diffuser models decouple most photons within approximately 7 mm.

These differences might be attributed to the used measurement method. As the field of view of a camera-lens system is limited by the acceptance angle of the lens, emitted rays above a certain angle might not be detected. Future work should therefore target towards a comparison between different measurement techniques to find a method modelling the light emission distribution most correctly.

The mismatch could also be caused by the limitations and simplifications performed in the simulations with regard to the decoupling probability. As the decoupling probability coefficient was determined by transmission measurements [15], it has to be investigated, whether it can form the basis for the performed simulations. Part of the decoupling is potentially related to the surface roughness. Therefore, the simulation have to be remodeled to consider the influence of surface roughness on the decoupling process. As the surface roughness of ultrafast-laser machined surfaces is tunable by varying the laser parameter [16], roughness could be used to further customize the radiation profile.

A major drawback of the production mechanism is the poor mechanical stability of the manufactured fiber diffusers. Upon completion the fiber tips are very sensitive for bending and mechanical input. This limits the application in a medical environment as the flexibility and stability of the light guide and its tip is crucial. A possible solution might be to recoat the processed fiber tip with a non-absorbing but scattering material. Thereby, it may be possible to restore the initial mechanical fiber conditions. Whether this acts as an applicable solution and how a potential recoating might affect the radiation profile has to be part of further investigations.

Compared to other fabrication techniques of fiber-based diffusers, the presented approach comprises several advantages. By using an ultrafast-laser system ($\lambda = 520$ nm) a twenty times higher precision can be reached compared to CO_2 laser ($\lambda = 10,600$ nm) processing, as the emission wavelength is 20 times smaller. Therefore, a tighter focus can be reached. While deploying internal refractive index changes by the use of an ultrafast-laser guarantees a high mechanical stability after fiber processing, a reproducible manufacturing process is difficult to establish, as defects in the cladding or dirt on the fiber surface may lead to a shift in the focus position. This strongly influences the manufacturing outcome, as the Rayleigh length is in the range of 1 µm to 10 µm. Performing surface ablation, the Rayleigh length of the beam can be increased to a few 100 µm by the use of a long-focal-length objective, allowing a reproducible processing.

By continuing the development of radially emitting fiber-based diffusers several applications can profit. Next to a patient specific diffuser, which guarantees a full illumination of the targeted tissue volume for PDT, also high power applications in laser-induced thermotherapy (LITT) [20] or endoveneous laser treatment (EVLT) [6] could be targeted. Detaching from the clinical field, diffusers can be used for other lighting solutions, such as buildings, cars, displays [21], or even manufacturing light emitting textile samples [22].

5. Conclusion

In this work the radiation profile of tapered and cylindrical diffusers were measured and simulated. It was shown that tapered diffuser tips have a constant light emission on the diffuser surface, however, with continuously decreasing power distribution within the surrounding volume. By further improving the simulation models, as well as the measurement technique, the decoupling process could be better understood, which may lead to the development of diffusers with application specific radiation profiles.

Acknowledgememts

Thanks to all colleagues at the research center for microtechnology at the Vorarlberg University of Applied Sciences for the technical support and the interesting discussions. The financial support by the Austrian Federal Ministry of Science, Research and Economy and the National Foundation for Research, Technology and Development is gratefully acknowledged. Part of this work was funded by the "Austrian Bridge-Program" (project "GlaDiLas" no. 855657) via the Austrian Research Promotion Agency (FFG).

This manuscript is part of the inaugural thesis of Stephan Ströbl to be submitted at the Medical Faculty of the Ludwig-Maximilians-Universität, Munich.

References

[1] D. Dolmans, D. Fukumura, and R. K. Jain: Nat. Rev. Cancer, 3, (2003) 380.

[2] A. P. Castano, T. N. Demidova, and M. R. Hamblin: Photodiagn. Photodyn., 1, (2004) 279.

[3] A. P. Castano, T. N. Demidova, and M. R. Hamblin: Photodiagn. Photodyn., 2, (2005) 1.

[4] T. J. Beck, F. W. Kreth, W. Beyer, J. H. Mehrkens, A. Obermeier, H. Stepp, W. Stummer, and R. Baumgartner:

Laser Surg. Med., 39, (2007) 386.

[5] A. Rühm, H. Stepp, W. Beyer, G. Hennig, T. Pongratz, R. Sroka, O. Schnell, J. C. Tonn, and F. W. Kreth: Proc. SPIE BiOS, 8928, (2014) 13.

- [6] R. Sroka, H. Stepp, G. Hennig, G. M. Brittenham, A.
- Rühm, and L. Lilge: J. Biomed. Opt., 20, (2015) 061110.

[7] T. M. Baran, and T. H. Foster: Med. Phys., 41, (2014) 022701.

[8] L. H. P. Murrer, J. P. A. Marijnissen, and W. M. Star: Phys. Med. Biol., 41, (1996) 951.

[9] E. U. Simsek, B. Simsek, and B. Ortac: Appl. Phys. B, 123, (2017) 176.

[10] T. H. Nguyen, Y. H. Rhee, J. C. Ahn, and H. W.

Kang: Opt. Express, 23, (2015) 20829.

[11] V. V. Volkov, and V. B. Loshchenov: Quantum Electron., 40, (2010) 746.

- [12] J. Köcher, V. Knappe, and M. Schwagmeier:
- Photonics Lasers Med., 5, (2015) 57.

[13] D. Ashkenasi, A. Rosenfeld, S. B. Spaniol, and A.

Terenji: Proc. SPIE, 4978, (2003) 180.

[14] H. Varel, D. Ashkenasi, A. Rosenfeld, M. Wähmer,

- and E. E. B. Campbell: Appl. Phys. A, 65, (1997) 367. [15] M. Domke, J. Gratt, and R. Sroka: Proc. SPIE, 9740,
- (2016) 22.

[16] D. Lambelet, Y. Bellouard, and C.-A. Ranély-Vergé-

Dépré: Proc. SPIE, 10522, (2018) 20.

[17] J. Gratt: "Fabrication of optical fibre diffusers using fs-lasers", Master thesis Mechatronics, FH Vorarlberg, (2015).

[18] B. Jaeggi, S. Remund, R. Streubel, B. Goekce, S. Barcikowski, and B. Neuenschwander: J. Laser Micro/Nanoengin., 12, (2017) 267.

[19] T. J. Ypma: Siam Rev., 37, (1995) 531.

[20] V. Knappe, A. Roggan, M. Glotz, M. Müller, J. P.

Ritz, C. T. Germer, and G. Müller: Med. Laser Appl., 16, (2001) 73.

[21] Y. Okuda, K. Onoda, and R. Fujieda: Opt. Eng., 51, (2001) 074001.

[22] T. Khan, M. Unternährer, J. Buchholz, B. Kaser-Hotz, B. Selm, M. Rothmaier, and H. Walt: Photodiagn.

Photodyn., 3, (2006) 51.

(Received: June 12, 2018, Accepted: February 2, 2019)

HOMOGENEOUSLY EMITTING, MECHANICALLY STABLE, AND EFFICIENT FS-LASER MACHINED FIBRE DIFFUSERS FOR MEDICAL APPLICATIONS

Stephan Ströbl, Felix Wäger, Matthias Domke, Adrian Rühm, Ronald Sroka, "Homogeneously emitting, mechanically stable, and efficient fs-laser machined fibre diffusers for medical applications", Lasers in Surgery and Medicine, accepted on 12.11.2020, **JIF:** 3.02

Kurzfassung:

In der Medizin erlaubt die Verwendung optischer Lichtwellenleiter die Applikation von Licht innerhalb des menschlichen Körpers. Bei der photodynamischen Therapie (PDT) handelt es sich um eine nicht-thermische Applikation, bei welcher Licht geringer Leistung (< 200 mW/cm Diffusorlänge) bei einer Wellenlänge von 635 nm eingestrahlt wird. Im Gegensatz dazu basiert die Endovenöse Lasertherapie (ELT) auf der thermischen Koagulation von Varikosen, wobei Leistungen von bis zu 25 - 150 W/cm Diffusorlänge bei einer Wellenlänge im nahinfraroten Wellenlängenbereich appliziert werden.

Ziel dieser Arbeit war es, einen Lichtapplikator zu entwickeln, welcher sowohl bei Anwendungen mit niedrigen Leistungen eine homogene Intensitätsverteilung im Abstrahlprofil aufweist, und gleichzeitig bei Hochleistungsanwendungen (ELT) thermisch stabil bleibt.

Im Rahmen dieses Manuskripts wurde gezeigt, dass eine Glasfaser unter Verwendung eines fs-Lasers im Zentrum des Faserkerns strukturiert werden kann. Dabei handelt es sich um Streuzentren, welche das Licht gezielt aus der Glasfaser auskoppeln können. Je nach Anordnung der eingeschriebenen Streuzentren kann das Abstrahlverhalten des Diffusors variiert werden.

Durch diese Bearbeitungsstrategie konnte ein Glasfaserdiffusor der Länge 4 cm mit homogener Abstrahlung über die gesamte Diffusorlänge (Intensitätsvariation: (19 ± 5) %), einer radialen Auskoppeleffizienz von $\varepsilon_{rad} = (81,5 \pm 5,9)$ % bei gleichzeitig hoher mechanischer Belastbarkeit (minimaler Biegeradius $R_b = (15,4 \pm 1,5)$ mm) hergestellt werden. Das Abstrahlprofil wurde mit Hilfe der abbildenden und nicht-abbildenden Kameramethode vermessen und die radiale Auskoppeleffizienz durch eine Photodiode bestimmt. Zur Berechnung des minimalen Biegeradius wurde die maximale Bruchkraft des Diffusors mittels 2-Punkt-Biegetest quantifiziert. Zusätzlich wurde die Applikation von Leistungen bis zu 15 Watt bei einer Bestrahlungsdauer von 300 s in Gewebeumgebung nachgewiesen.

Der Anteil von Stephan Ströbl an dieser Arbeit war: Fertigung fs-laserstrukturierter Diffusoren, Messungen und Auswertung in Bezug auf Abstrahlverhalten, Auskoppeleffizienz, mechanische Bruchlast, und die Anwendbarkeit des Diffusors in Gewebeumgebung sowie die Erstellung des vorliegenden Manuskriptes. Zur Bestimmung der maximalen Bruchlast wurde im Zuge der Masterarbeit von Herrn Wäger unter Anleitung von Stephan Ströbl ein Messaufbau zur mechanischen Charakterisierung von Diffusoren entwickelt. Motivation, fachliche Unterstützung, Diskussionen sowie sprachliche und fachliche Optimierungen des Manuskriptes wurden von den Herren Domke, Rühm und Sroka beigetragen.

Homogeneously Emitting, Mechanically Stable, and Efficient fs-Laser-Machined Fiber Diffusers for Medical Applications

Stephan Ströbl, ^[],^{2*} Felix Wäger,¹ Matthias Domke,¹ Adrian Rühm,^{2,3} and Ronald Sroka^{2,3}

¹Research Centre for Microtechnology, FH Vorarlberg, Hochschulstr. 1, Dornbirn, Vorarlberg 6850, Austria ²Laser Research Laboratory, LIFE-Centre, Fraunhoferstr. 20, Planegg, Bavaria 82152, Germany ³Department of Urology, University Hospital Großhadern, Marchioninistr. 15, Munich, Bavaria 81377, Germany

Background and Objectives: Light delivery is an essential part of therapy forms like photodynamic therapy (PDT), laser-induced thermotherapy, and endovenous laser therapy. While there are approaches to the light application for all three therapies, there is no diffuser that can be used for all three approaches. This diffuser must meet the following criteria: Homogeneous radiation profile over a length of 40 mm, efficient light extraction in the diffuser area, mechanical breakage resistance as well as thermal stability when applying high power.

Study Design/Materials and Methods: An ultrashort pulse laser was used to inscribe inhomogeneities into the core of a fused-silica fiber core while scanning the laser focus within a linear arrangement of cuboids centered around the fiber axis. The manufactured diffuser was optically and mechanically characterized and examined to determine the maximum power that can be applied in a tissue environment.

Results: Based on the analysis of all examined diffusers, the manufactured diffuser exhibits an emission efficiency $\varepsilon = (81.5 \pm 5.9)\%$, an intensity variability of $(19 \pm 5)\%$ between distal and proximal diffuser end, and a minimum bending radius $R_{\rm b} = (15.4 \pm 1.5)$ mm. It was taken advantage of the fact that the outer areas of the fiber core do not undergo any structural changes due to the machining and therefore do not suffer a major loss of stability. Tissue experiments revealed that a maximal power of 15 W was deliverable from the diffuser without harming the diffuser itself.

Conclusions: It could be shown that a diffuser manufactured by ultrafast-laser processing can be used for low power applications as well as for high power applications. Further tests have to show whether the mechanical stability is still maintained after the application of high power in a tissue environment. Lasers Surg. Med. © 2020 Wiley Periodicals LLC

Key words: diffuser; ultrafast-laser machining; optical fibers; photodynamic therapy; endovenous laser therapy

INTRODUCTION

Minimally invasive surgery or interstitial treatments are increasingly moving into the focus of today's medical professionals [1-8]. Some approaches are aimed at the application of light within the human body by means of optical fibers. Effects such as photobiomodulation [9-12], light absorption in tissue [13-15], or the stimulation of externally introduced drugs [16-18] are used for the light-mediated treatment of diseases. Examples are endovenous laser therapy (ELT) [3,19-21], laser-induced thermotherapy (LITT) [22], or photodynamic therapy (PDT) [2,16-18,23-29]. The principle shall briefly be described on two representative forms of treatment, one for high power ranges (ELT) and one for lower power ranges (PDT).

In ELT, varicose degenerated veins are treated using near-infrared light [30,31] in a wavelength range $(\lambda = 1,300-2,000 \text{ nm})$ that is preferably absorbed by the water within the tissue and converted into heat-inducing tissue shrinkage and coagulative destruction [13]. Thereby, the insufficient vein becomes obstructed and the adjacent destroyed tissue is subsequently decomposed physiologically. Cone-shaped radially emitting fibers at laser powers per diffuser length between 50 and 200 W/cm-diffuser-length are applied to deliver the light [30].

By interstitial PDT (iPDT), tumor cells in various organs can be destroyed selectively. As an example, for interstitial PDT of malignant glioma, 5-ALA is given orally to the patient, which after reaching the tumor cells, is metabolized to protoporphyrin IX (PPIX), the photoreactive substance. Interstitial illumination of the target tissue volume with the light of a specific wavelength (for PPIX: 635 nm) induces the production of singlet oxygen and free oxygen radicals, which may induce cell death via apoptotic or necrotic pathways [16]. Via cylindrically emitting fiber diffusers, the light of wavelength

DOI 10.1002/lsm.23365

Conflict of Interest Disclosures: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest and none were reported.

^{*}Correspondence to: Stephan Ströbl, MSc, Research Centre for Microtechnology, FH Vorarlberg, Hochschulstr. 1, Dornbirn, Vorarlberg 6850, Austria. E-mail: stephan.stroebl@online.de Accepted 12 November 2020

Published online 00 Month 2020 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

 $\lambda = 635$ nm at a power per diffuser length of 0.2 W/cm is applied to the tumor volume [28,29].

In both applications, the light delivery is carried out by means of optical fibers [32-34] with radially emitting distal fiber tips, which are 0.1–5 cm in length. Different techniques to realize radial emission are described and diffuser-ended fibers are available on the medical market [34-37]. These commonly do not provide all of the following desirable characteristics simultaneously: high efficiency in light decoupling, homogenous emission pattern, high mechanical breaking strength to prevent breakage during interstitial applications, and reliability at high enough light powers to be applicable in therapies like ELT.

In this study, a cylindrical fiber diffuser was developed to meet all these requirements simultaneously. The developed diffuser was characterized with respect to its emission profile, emission efficiency, mechanical stability, and capability of delivering high power to tissue.

MATERIALS AND METHODS

Diffuser Manufacturing

A fused silica bare fiber (diameter $d_{\text{fiber}} = 730 \,\mu\text{m}$, JTFLH400430730; Molex, Lisle, IL), which is characterized by a low OH-ratio, was selected for this study. This type of fiber has low absorption in the near-infrared, which is essential for high power applications in this wavelength range. Before laser processing, the polymer buffer of the fiber was mechanically removed using a fiber stripping tool (T18S31; Thorlabs, Newton, NJ) within a section of suitable length. Special care was taken to leave the fused silica core $(d_{\rm core}\,{=}\,400\,\mu{\rm m})$ intact and the surrounding polymer hard-cladding $(d_{\text{cladding}} = 430 \,\mu\text{m})$ unharmed. For laser processing, the distal end of the fiber was positioned on a microscope slide and fixated, such that a diffuser region of length l = 40 mm, ending at a distance of 5–10 mm from the distal glass fiber tip, could be generated under stable conditions.

Laser processing was carried out using an ultrashortpulsed laser source (Spirit HE 1040-30; SpectraPhysics, Rankweil, Austria) integrated into a micro-processing machine (microStruct vario; 3DMicromac AG, Chemnitz, Germany). The laser source emitted pulses at a wavelength $\lambda = 1040$ nm and a pulse duration of 380 fs. The aim of the laser processing was to modify volumes within the fiber core in such a way that light is specifically decoupled from the fiber core. On the basis of other research, it is known that by focusing an ultrashort pulse laser into the medium glass, micro-cracks and refractive index changes can be created in the size range of less than 1 µm [38,39]. In this size range, the light decoupling can be described by a combination of Rayleigh [40,41], Mie scattering [40,42], and geometrical optics [43]. The exact composition of the structural changes and the subsequent influence on the scattering behavior will be investigated in further studies. As shown in Figure 1A, the laser beam was focused into the fiber core using an aspherical lens (f = 12 mm,NA = 0.55), resulting in a calculated focus diameter of approximately 2 µm and a Rayleigh length of approximately 20 µm. In a preliminary experiment, the laser power and the focus position were iteratively adjusted until structural modifications could be located in the center of the fiber core when the laser power exceeded 2.3 W. Furthermore, it was observed that material ablation on the top or bottom surface of the fiber, resulting in a loss of mechanical stability, was induced at laser powers greater than 3.5 W. Therefore, diffuser manufacturing was performed at a power level of 3.0 W at a repetition rate of 500 kHz, resulting in pulse energy of 6 µJ/pulse.

The modifications were inscribed into the fiber by continuously translating the fiber sample parallel to the *xz*-plane by means of an integrated translation stage. In detail, lines along the *z*-direction were inscribed at a velocity of 500 mm/s, with an x-separation $\Delta x = 10 \,\mu\text{m}$ between the lines. Thus, along the inscribed lines, a pulse-topulse distance $\Delta z = 1 \,\mu\text{m}$ was obtained between elementary laser-induced impacts on the fiber. In each case, one rectangle laser-processed in this way was adjusted to contain the fiber axis, and two identical rectangles, yet translated by $\Delta y = \pm 10 \,\mu\text{m}$ in the *y*-direction (to different focus depths), were laser-processed in addition. The envelope of



Fig. 1. Schematic representation of the machining strategy for internal fiber structuring. The cuboidal volume of laser-induced structural changes is marked by the red dotted line. Lateral (\mathbf{A}, \mathbf{B}) and cross-sectional (\mathbf{C}) view of the processed fiber.

these three rectangles defines the cuboid within which the laser focus was moved to generate one laser-modified region in the fiber core. One should note, however, that the laser-modified region will always be somewhat larger than the cuboid since the material alteration induced by each fspulse affects a volume of $2 \,\mu\text{m} \times 20 \,\mu\text{m} \times 2 \,\mu\text{m}$ in *x*-, *y*-, and *z*-direction around the laser focus position (based on the focus width and length specified above). The consequence of this is illustrated in Figure 1C, showing that each laser-modified region eventually consists of continuous laser-modified sheets that are oriented parallel to the *yz*-plane. These sheets exhibit a cross-sectional area of $2 \,\mu\text{m} \times 40 \,\mu\text{m}$ in the *x*- and *y*-direction (based on the overlap of adjacent laser foci) and a midplane separation of $10 \,\mu\text{m}$ in the *x*-direction (as mentioned above).

Based on laser-modified regions with the described characteristics, the strategy to generate scattering objects inside the fiber core so as to obtain a homogeneous emission profile within a diffuser region of length l = 40 mm along the fiber is illustrated in Figure 1. For simplicity, a linear pattern of 54 laser-modified regions was generated along the fiber axis. The underlying cuboids as described above had a fixed height $h_{\text{cuboid}} = 20 \, \mu \text{m}$ (as described above) and a fixed length $\mathit{l}_{cuboid}\,{=}\,500\,\mu\text{m}$ along the z-direction (i.e., along the fiber axis) with unprocessed spacer regions of fixed length $l_{\rm space} = 250 \,\mu {\rm m}$ in between, resulting in a diffuser region of total length 40.25 mm. Including spacer regions in the laser-inscribed pattern had previously been found to be beneficial in terms of emission efficiency [44]. To obtain a satisfactorily homogeneous emission profile along the fiber axis, the widths $w_{\text{cuboid},n}$ of the cuboids in the x-direction (and thus the number of continuous laser-modified sheets parallel to the yz-plane making up one laser-modified region, as described above) were not constant, but increased with increasing cuboid order number $n = 1 \dots 54$ toward the distal fiber tip, from $w_{\min} = 20 \ \mu m$ to $w_{\perp max} = 200 \ \mu m$. This was achieved by increasing the number of laser-inscribed continuous sheets from 3 to 20 toward the distal fiber tip, such that the cuboid width $w_{\text{cuboid},n}$ increased roughly according to

$$w_{\text{cuboid},n} = w_{\min} + (w_{\max} - w_{\min})(1 - e^{-0.001 \cdot n^2}) \quad (1)$$

Ten diffusers were manufactured in this way.

Optical Examination

The laser-modified regions inscribed to induce scattering and thus decoupling of light from the diffuser region of length l = 40.25 mm were optically examined by transmission microscopy. Microscopy images were recorded perpendicular to the fiber axis along the y-direction (Fig. 1A). In addition, microscopy images of the fiber cross-section were recorded along the fiber axis. To cleave the fiber at the desired axial z-position for this purpose, the fiber was superficially laser-treated within the respective xy-plane and then broken over a sharp edge. The emission profile and the emission efficiency of the diffuser were determined as follows.

The light of an LED (P = 80 mW, $\lambda = 625 \text{ nm}$, M625D3; Thorlabs) was coupled into the proximal end of the processed optical fiber (total length 1 m). The characteristics of the light emission from the laser-induced diffuser region at the distal fiber end were examined by means of an imaging (i) and a nonimaging (ii) measurement approach [45]:

- (a) The spatial intensity distribution on the diffuser surface was evaluated by means of an imaging camera setup. For this purpose, a camera (DMK 41BU02; The Imaging Source Europe GmbH, Bremen, Germany) with a CCD camera sensor (CX205AL; Sony, Tokyo, Japan, dimension: $(4.5 \times 6.0) \text{ mm}^2$, $1,280 \times 960$ pixel, pixel size $4.65 \times 4.65 \mu\text{m}^2$) and an objective (f = 12 mm, TCL 1216 5MP; The Imaging Source Europe GmbH) was positioned with its optical axis perpendicular to the diffuser surface at a distance of 30 cm in the y-direction. From each recorded image, an axial emission profile along the fiber axis was determined by binning over 10 adjacent pixels perpendicular to the fiber axis (x-direction).
- (b) The azimuthal characteristic of the emission from the diffuser region was examined using a non-imaging camera setup. For this purpose, a CCD camera chip (CX205AL; Sony, dimension: $(4.5 \times 6.0) \,\mathrm{mm^2}$ $1,280 \times 960$ pixel, pixel size $4.65 \times 4.65 \,\mu\text{m}^2$) was positioned at a distance of 2 mm from the diffuser surface. Assuming an acceptance angle range $0^{\circ}-40^{\circ}$ from the surface normal for each pixel [46], the signal in each pixel is collected from a diffuser section of 3.4 mm length. Since the camera chip was shorter than the length of the diffuser region, the camera was moved along the fiber and a video was recorded in order to obtain emission profiles covering the entire length of the diffuser region. For this purpose, subsequent video frames were summed up after applying an appropriate pixel shift along the fiber axis. To evaluate the azimuthal symmetry of the light emission from the diffuser region, the fiber was axially rotated around the z-axis by 360° in steps of 45° and the measurement was repeated for each of the eight rotation angles.

The power fraction decoupled from the laser-structured region, in the following called emission efficiency, was calculated based on the measurements, as illustrated in Figure 2. In the first step (Fig. 2A), the intensity emitted from the distal polished bare fiber end after propagating through the diffuser region, $P_{\rm fwd}$, was measured by means of a photodiode (PM100D; Thorlabs). To prevent that light emitted from the diffuser region toward the forward direction reaches the photodiode and interferes with the measured signal, an aperture was positioned around the fiber directly after the distal end of the diffuser region (see Fig. 2A). In the second step (illustrated in Fig. 2B), the fiber was cut 1 cm before the proximal end of the



Fig. 2. Schematic setup to calculate the emission efficiency of light emitted from the laserstructured fiber region. (A) Measurement of the power fraction P_{fwd} emitted from the distal fiber end after propagating through the diffuser region. (B) Measurement of the power P_{total} propagating through the glass fiber before entering the diffuser region.

diffuser region, and the so-created new end face of the fiber was polished to establish optical conditions comparable with those at the end of the intact fiber (Fig. 2A). By measuring the intensity emitted from the new polished fiber end, the amount of light P_{total} guided within the glass fiber was quantified. The fraction decoupled from the glass fiber within the diffuser region was calculated as $P_{\text{diff}} = P_{\text{total}} - P_{\text{fwd}}$ and the emission efficiency ε as $\varepsilon = \frac{P_{\text{diff}}}{P_{\text{total}}}$. It should be noted that the amount of light reflected backward within the fiber cannot be assessed using this method.

Emission profiles and the emission efficiency ε were determined for ten laser-generated diffuser fibers. From each emission profile at an azimuthal angular position of 0°, the relative intensity variation along the diffuser axis between the proximal and distal end of the diffuser region was derived. Subsequently, the mean value and the standard deviation of these values were determined for the ten examined diffusers. Likewise, the mean value and the standard deviation of the emission efficiency ε were calculated.

Mechanical Examination

The mechanical stability was determined by means of a 2-point bending test setup (Z5.0 TS; ZwickRoell GmbH & Co. KG, Ulm, Germany) adapted from literature sources [47,48], is schematically illustrated in Figure 3. One end of the fiber was clamped in between hard rubber (yellow) and metal with defined edge radii of 500 µm. The fiber was positioned in such a way that the midplane of the diffuser region (2 cm upstream from the proximal diffuser end) was positioned at the end of the fiber clamp, where maximal stress is induced during bending. A force F_{test} was applied at a distance $l_{\text{force}} = 0.7 \text{ mm}$ from the clamp. With increasing force, the clamped fiber was bent until it broke. The force applied at the moment of breakage is defined as the maximum breaking force F_{max} . The bending moment $M_{\rm b}$ at breakage is calculated as [49]

$$M_{\rm b} = F_{\rm max} \cdot l_{\rm force} \tag{2}$$

The minimum bending radius $R_{\rm b}$, which is a widely used measure for the mechanical stability of optical fibers [32,50,51], was calculated as [49]

$$R_{\rm b} = \frac{E \cdot \pi \cdot d^4}{M_{\rm b} \cdot 64} \tag{3}$$

where *E* represents the elasticity module of fused silica $(E = 7.25 \cdot 10^4 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2})$ [52] and *d* the diameter of the processed fiber (here $d = 430 \,\mu\text{m}$).

While the maximum bending moment and minimum bending radius are influenced by the geometry of the fiber (shape, diameter), the bending strength σ is a geometry-independent quantity, calculated as [49]

$$\sigma = \frac{M_{\rm b} \cdot 32}{\pi \cdot d^3} \tag{4}$$

In this study, mechanical testing was carried out on pristine and internally modified fibers. In both cases, 10 fibers were examined and the mean and standard deviation of the minimum bending radii R_b and bending strengths σ were calculated. The statistical evaluation of differences between pristine and modified fibers was carried out by means of the Student t test. Furthermore, the distribution of the calculated bending strengths σ was graphically compared with a Weibull distribution [53]



Fig. 3. Schematic representation of the 2-point bending test. The fiber was fixed between two clamps, one of which was covered with rubber. A bending force $F_{\rm test}$ was applied to the fiber at a distance $l_{\rm force}=0.7~{\rm mm}$ from the distal end of the fixation clamp. The force was increased until the breakage of the fiber was achieved.

$$f(\sigma) = \frac{b}{a} \left(\frac{\sigma}{a}\right)^{b-1} e^{-(\sigma/a)^b}$$
(5)

with optimally adjusted distribution parameters a and b (Origin 2018; OriginLab, Northampton, MA). A large b value indicates a narrow distribution of the observed or expected bending strengths, and the parameter a represents the bending strength σ at which 63.2% of the fibers are expected to break.

The moment of fiber breakage was recorded on laserprocessed and unprocessed fibers by a high-speed camera (Phantom Miro 320 S; Vision Research, Wayne, NJ), operating at a frame rate of 8,300 fps with a resolution of 640×480 pixels. This made it possible to graphically determine the angle up to which the fiber can be bent without breaking.

Application in Tissue Samples

To determine the maximum power achieved before thermal breakdown of a laser-generated diffuser, the diffuser was connected to a laser source (Medilas D; Dornier MedTech Europe GmbH, Weißling, Germany) emitting light of wavelength $\lambda = 940$ nm at power up to P = 60 W. The end section of the fiber without any additional protective cover, including the laser-generated diffuser region, was positioned between two liver flaps $(T_{\text{liver}} = 21^{\circ}\text{C})$ and different powers were applied over a duration of t = 300 seconds. The following powers were investigated: P = 5 W, P = 10 W, P = 15 W, P = 20 W, resulting in a total applied energy of E = 1.5 kJ, E = 3 kJ, E = 4.5 kJ, E = 6 kJ, respectively. For each power value P, a different, previously unused region of the liver tissue was used. After t = 300 seconds, the upper flap of the liver tissue and the diffuser were removed and a photo of the surface of the

lower flap of liver tissue was taken. Furthermore, a crosssection in the *xy*-plane perpendicular to the diffuser axis (*z*-direction) was cut open and documented photographically. Thereby, the azimuthal symmetry of the emission in the tissue environment was assessed.

RESULTS

In Figure 4A and B, microscopic images (×20 magnification) of a laser-modified fiber are shown from a side and a cross-sectional perspective, respectively. The laserinduced modifications are located in the vicinity of the fiber axis (indicated by A and B in the figure). Due to light scattering, compared with unprocessed fiber regions. laser-processed fiber regions appear brighter in Figure 4A and darker in Figure 4B (A and B). The laser-modified volume (B), marked by a red dotted line in the crosssection image displayed in Figure 4B, has an approximate extension of $h_{\text{cuboid}} = 20 \,\mu\text{m}$ in the y-direction and $200 \,\mu\text{m}$ in the x-direction. Further structural changes (C) in the fiber core are observed in the cross-sectional image below the inscribed defect pattern (B), pointing to microfractures and/or refractive index variations [38,54,55]. Further damage features unrelated to the laser machining but rather resulting from the fiber breakage are marked by (D) in Figure 4B.

The production of the diffusers takes about 10 minutes per diffuser (4 minutes for alignment, 6 minutes for laser processing). In the course of further automation, the production time could be further reduced.

Optical Diffuser Characteristics

Dividing the intensity fraction P_{diff} decoupled sideways from the diffuser region by the total intensity P_{total} yielded an emission efficiency $\varepsilon = (81.5 \pm 5.9)\%$. This is



Fig. 4. Transmitted light microscopy image of fiber with laser-induced internal defects. (A) Image of a laser-processed region and its surrounding in the central xz-plane. (B) Image of a cut fiber cross-section parallel to the xy-plane with the region of major structural changes marked by the red dotted line. Marked positions: (A, B) Region of major structural changes centered on the fiber axis. (C) Structural changes below the target region in a cross-sectional image. (D) Artifacts due to fiber breakage.

perfectly consistent with the typical value $\varepsilon = 80\%$ obtained from commercially manufactured polymer diffusers [25,28,29,35].

In Figure 5A, an image of the surface of a 40.25 mm long light-emitting diffuser region as taken with the imaging setup is shown. The spatial resolution of the imaging setup is sufficient to distinguish laser-processed and unprocessed sections within the diffuser region. The corresponding z-dependent emission profile (obtained by pixel binning and summing according to the description of the imaging method) is plotted in Figure 5B (black curve), together with the emission profile obtained by means of the non-imaging method (red curve). The imaging method clearly reveals a periodic intensity profile (Fig. 5A). Calculating the mean value and the standard deviation for all measured imaging-based emission profiles (black curve) between the proximal and distal end of the diffuser region yields $(1.5 \pm 0.3)a.u.$ From the emission profiles measured by the imaging method (black curve), the period of the emission pattern can be determined as $l period = (0.75 \pm 0.4) \text{ mm}$, corresponding to the period $l_{\text{period}} = l_{\text{pattern}} + l_{\text{space}} = 0.75 \text{ mm}$ used during laser machining. In contrast, the nonimaging method (red curve) revealed a continuous, but along the diffuser length toward the fiber tip, slightly decreasing the emission profile. From the proximal to the distal diffuser end, a relative intensity decay by $(19 \pm 5)\%$ was observed, which may be related to a reduced fraction of light emitted in the forward direction along the diffuser.

By means of emission profiles as displayed in Figure 5C, measured by the non-imaging method, the azimuthal symmetry of the emission around the diffuser axis was evaluated in steps of 45°. While the apparent length of the diffuser region, determined from the full with at half maximum of the emission profile, is largely constant, regardless of the selected angle, the corresponding relative intensity variation along the diffuser axis is determined to be $(16 \pm 8)\%$ for a given axial rotation angle, based on an analysis of the data from all 10 diffusers and all eight rotational positions. This can potentially be attributed to variations in alignment and subsequent laser production. It can be deduced, however, that although the laser-inscribed structures are not cylinder-symmetric but rather exhibit a rectangular shape, an approximately radially symmetrical emission is achieved.

Mechanical Diffuser Characteristics

The mechanical stability of the processed fiber was determined with the 2-point bending test. A comparison of the maximum breaking strength between laser-processed and unprocessed fibers was performed. The average bending strength of the ten manufactured diffusers was calculated to be $\sigma = (1,021 \pm 97)$ MPa. In comparison, the ten examined unprocessed fibers revealed a breaking strength of $\sigma = (1,590 \pm 66)$ MPa. The difference between the two values is statistically highly significant (P < 0.001). It can be concluded that on average the breaking strength of the fiber was reduced by approx. 35%



Fig. 5. (A) Image of light distribution on the surface of glass fiber, coupled to a laser light source on the left, recorded with the imaging method. (B) Axial Emission profiles were determined with the imaging method (black) and the non-imaging method (red). The expected fine-structure in the emission profile can only be revealed with the imaging method. The emission profile determined with the non-imaging method is smooth and relatively homogeneous over the entire diffuser length. (C) Emission profiles for eight different azimuthal rotation angles from 0° to 315° in steps of 45° around the diffuser's z-axis. The profiles were recorded using the non-imaging method.



Fig. 6. Snapshot image from a high-speed camera recording during a 2-point bending test. The maximum bending angle was determined for nonprocessed (\mathbf{A}) , and internally processed (\mathbf{B}) glass fibers, with the bending edge located in the center of the laser-inscribed diffuser region. Marked characteristics: (A) glass fiber. (B) Fiber region with maximum bending stress. (C) Fiber clamp.

by laser processing. When calculating the minimum bending radius from the maximum bending moment according to Equation 3, it can be concluded accordingly that on average, a laser-processed fiber breaks at a bending radius $R_{\rm b} = (15.4 \pm 1.5)$ mm, while an unprocessed fiber can be bent up to a radius $R_{\rm b,0} = (9.8 \pm 0.4)$ mm. Again, the difference is statistically significant (P < 0.001).

A comparable result was obtained with the help of highspeed camera recordings, as shown in Figure 6. At the moment of breakage, the unprocessed fiber in Figure 6A shows a larger bending angle (37.5°) than the laserprocessed fiber (33.1°) in Figure 6B, which can be directly correlated to the corresponding minimum bending radii.

The distribution of the experimentally determined bending strengths of the examined fibers is graphically compared with an adapted Weibull distribution in



Fig. 7. The statistical distribution of the breakage events is compared with Weibull distributions for the examined laser-processed (left) and non-processed (right) fiber diffusers. The Weibull distributions show the probability of fiber breakage at a distinct bending stress σ .

Figure 7. The corresponding Weibull parameters are a = 1,060 MPa and b = 11.8 for the laser-processed fibers and a = 1,620 MPa and b = 28.6 for the non-processed ones. From this, it can be deduced that at a bending stress $\sigma = 1,060$ MPa for laser-processed fibers and $\sigma = 1,620$ MPa for non-processed ones, 63.2% of the tested fibers will break. The parameter b can be associated with the slope of the reference line (red). It can be concluded that the laser-processed fibers exhibit a broader distribution of breaking strengths than non-processed ones.

Application in Tissue Samples

The ability to apply high light power within biological tissue was investigated by inserting the manufactured diffusers into liver tissue. Exemplary results are shown in Figure 8. After applying a light dose E = 1.5 kJ, slight signs of coagulation (whitish areas) were observed. At E = 3.0 kJ and E = 4.5 kJ, larger coagulation zones occur. At all three energy levels (E = 1.5, 3, and 4.5 kJ) no visible damage to the diffuser has occurred. At E = 6.0 kJ, a large coagulation zone, as well as an area of carbonization (black area), appears. The carbonization occurs in the immediate vicinity of the diffuser, whereby carbon residues are also visible on the diffuser surface (black regions). After this, the diffuser had no remaining mechanical stability and could not be used for further applications.

With regard to the homogeneity of the emission profile, it can be observed that the coagulation zone at the proximal end of the diffuser region is much more pronounced than at the distal end. It can therefore be concluded that more light is decoupled at the proximal end of the diffuser region. This could potentially be explained by wavelength dependence of the light extraction since the optical emission profiles and the thermal effects within tissue were investigated at two different light wavelengths. This discrepancy must be examined in further investigations.

By cutting open a solid liver region after interstitial light exposure via one of the laser-machined diffusers, as



Fig. 8. Top view of liver tissue after light application through one of the laser-machined diffusers. The laser source was positioned below the images. Light at a wavelength of 940 nm was applied for 300 seconds at four different power levels (P = 5, 10, 15, and 20 W). The visible green light on the diffuser originates from the pilot laser (532 nm) of the treatment laser. Whitish tissue regions indicate coagulation, black regions carbonization in the respective tissue area.

shown in Figure 9, the cross-section of the coagulation and carbonization zone can be examined. The image shows a radially symmetric distribution of thermal effects in the liver tissue.

P = 15W

Fig. 9. Cross-sectional view of coagulated and carbonized liver tissue at a power of 15 W, applied for 300 seconds at a wavelength of 940 nm. Carbonization can be discerned in the immediate vicinity to the fiber, as well as coagulation at a larger distance. Both effects exhibit an azimuthally symmetric shape.

DISCUSSION

In this study, a technology for ultrafast-laser processing of cylindrically emitting fiber diffusers was demonstrated by inscribing scattering objects into the core of a fused silica fiber. The evaluation showed that this kind of diffuser tip provides high mechanical stability and an emission efficiency of about 80% so far. The power tests demonstrate its suitability for both low and high power applications, such as PDT and ELT, respectively.

Fiber diffusers applied in the medical field can be in general divided into two groups, volume [28,32,38,56-58] and surface scatterers [59-64]. (i) Volume scattering diffusers commonly consist of scattering particles (e.g., TiO₂ and BaSO₄) mixed in silicone, which is subsequently filled into a polymer tube connected to the distal end of a light wave-guide. Such volume scattering diffusers are currently standard devices for the clinical application of PDT [25,26,28,29]. As the polymer does not withstand high power levels at the transition from the glass fiber core to the scattering region, this technology is not suitable for ELT [3,19-21]. Unfortunately, the development of a thermally stable 50 mm long diffuser of this kind [65.66] was interrupted for economic reasons. (ii) Surface scattering diffuser approaches are based on laser roughening of the (glass or plastic) fiber itself. Different laser systems, such as excimer lasers, ultrafast laser sources, or much more economic CO_2 lasers, were used for this purpose [59-62]. Decoupling efficiencies up to 100% can be achieved [63]. The application of high power is not necessarily a problem for laser-roughened diffusers, but they commonly lack mechanical stability [34,61-63], as the fiber cladding is removed and the surface of the fiber core is harmed by the induced microstructural fractures [67].

A special manufacturing approach shall be briefly reviewed: By tight focusing of the laser beam within the fiber core, thus inducing scattering centers at the boundary between core and cladding, a diffuser was fabricated, which showed an emission efficiency of $(88.2 \pm 2.1)\%$ [32]. However, the emission profile showed large intensity maxima with a width of several millimeters at a wavelength $\lambda = 633$ nm. The diffuser showed high thermal resistance and good mechanical stability. Mechanical fracture tests showed that a minimum bending radius $R_{\rm b} = (31 \pm 6)$ mm was achieved, compared with $R_{\rm b,0} = 20$ mm for an unprocessed fiber. The manufacturing process involved an axial rotation of the fiber and thorough alignment through a microscope objective, rendering the diffuser manufacturing a time-consuming process.

In comparison, the ultrafast laser-machined diffusers presented here only require a rather simple laser scanning within a series of scattering-cuboids roughly centered along the optical axis and well within the fiber core. The number, the length, and the separation of the cuboids define the length of this kind of diffuser. Ongoing theoretical investigations shall reveal whether and how such diffusers can be further optimized by precisely examining specific dependencies between manufacturing conditions and performance parameters. Beyond the fiber diameter of 400 µm used in the framework of the presented work, the use of thicker and thinner fiber types is conceivable. While the presented manufacturing process could be directly transferred to thicker fibers, attention must be paid to the fact that the cladding of thinner fibers is more easily damaged by the laser structuring. The emission efficiency of the examined diffuser samples is similar to that of diffusers manufactured with other ultrafast-laser techniques [32]. The emission profile, measured in air, showed a number of nearly flat-top intensity maxima separated by short intensity minima, reflecting a structure period $l_{\text{period}} = (0.75 \pm 0.4) \text{ mm}$ corresponding to the design value. The emission profile obtained by the imaging method is composed of multiple intensity peaks, but the envelope of this profile shows an almost constant emission over the entire length of the diffuser region. In a previous study [45], it was shown that an emission profile composed of many narrow intensity maxima at the diffuser surface provides a homogeneous light distribution already after less than 1 mm tissue depth. When using the non-imaging method, a drop in intensity from the proximal to the distal end of the diffuser by approx. 20% was observed, which is much more pronounced than in the case of the imaging method. While the imaging method only detects rays emitted at angles up to $4^{\circ}-5^{\circ}$ from the surface normal of the camera sensor, an acceptance range up to 40° can be assumed for the non-imaging method. Due to the lack of manufacturer's information for the particular camera sensor used, this was derived from general specifications of silicon photodiodes [46]. Their responsivity is over 80% for incidence angles up to 40° from the surface normal and then decreases almost linearly to 0% at grazing incidence, 90° from the surface normal. Rays with a large inclination with respect to the

surface normal of the camera sensor are thus still detected, but with lower efficiency. The proximal diffuser region consists of just a few scattering centers. Here, decoupling may be partially achieved by forward-directed single Mie-scattering events, detected only by the nonimaging method. With increasing diffuser length, the number of scattering centers in the fiber core increases so that the decoupling can be mainly attributed to multiple scattering events. In this case, the forward emitted fraction decreases, resulting in the measured drop in intensity along the diffuser axis. In contrast, the imaging method shows a constant emission over the entire diffuser length, detecting only rays emitted perpendicular to the diffuser surface. Therefore, it can be concluded that the vertically emitted light portion is constant over the entire diffuser length. In further investigations, the angle dependence of the diffuser emission should be characterized with the help of goniometric test setups. By further adjusting the cuboidal pattern scanned by the laser focus, the emission profile could be adapted to the requirements of diverse applications or patients' needs. Overall, in comparison with other laser techniques suitable to create homogeneous cylindrical emission profiles [32], a significant improvement could be achieved with the method presented here.

In terms of mechanical stability, the manufactured diffusers reached, on average, a minimum bending radius $R_{\rm b} = (15.4 \pm 1.5) \,\mathrm{mm}$, compared with $R_{\rm b,0} = (9.8 \pm 0.4) \,\mathrm{mm}$ of the unprocessed fibers, and a breaking strength $\sigma = (1,021 \pm 97)$ MPa, compared with $\sigma = (1,590 \pm 66)$ MPa of the unprocessed fibers. As such values are dependent on various properties of the fiber material used, a quantitative comparison is debatable. However, one can derive that a breakage within the diffuser area starts much earlier than in the unprocessed part of the fibers. In terms of minimum bending radii, the diffuser area will, on average, be mechanically destroyed at a bending radius that is a factor of approx. 1.57 larger compared with the unprocessed part. Interestingly, this factor is very similar to the factor 1.55 reported for a somewhat differently machined fiber in work cited above [32]. In comparison to already established cylindrically emitting fibers with fused silica dome cover [68], the ultrafast-laser machined diffusers presented here showed an improved bendability. For a more detailed comparison, also the employed bending test methods must be taken into account. Here, the technically matured 2-point bending test by means of established machines was used as opposed to the experimental ruler test [32]. Thus, it should be beneficial to compare different kinds of diffusers (prepared from the same fiber type by different laser processing methods) by means of such standardized mechanical tests to evaluate their mechanical breaking strength. Of course, when starting from different fiber types, for example, fibers with different core diameters, the minimum bending radius will also differ strongly. The minimum bending radius achieved within the scope of this work can be sufficient for clinical application. In endoscopic treatment methods, such as PDT of the bile duct [69], flexible endoscopic systems with a bending radius in the range of 20–50 mm are used [7]. Further investigations must show whether the mechanical breaking tests performed adequately reflect the forces occurring in an endoscope and whether the manufactured diffuser can be used for this kind of application.

In terms of maximum powers before the thermal breakdown, it was shown that the manufactured diffuser could be used in tissue environments until carbonization occurs. In the present case, when applying energy of 4.5 kJ (15 W, 300 seconds, 940 nm) by continuous irradiation at a wavelength $\lambda = 940$ nm, carbonization was not observed in liver tissue. Application of 6 kJ (20 W, 300 seconds. 940 nm) at a wavelength $\lambda = 940$ nm. however, resulted in carbonization. Thus, besides the satisfactory flexibility and homogeneity of the irradiation pattern, the new type of diffuser fiber showed potential for use in ELT. However, besides applied energy, power, and homogeneity of the light application, thermal tissue experiments also sensitively depend on the initial tissue temperature and morphology of the tissue, as well as on time-dependent changes of the tissue morphology. In the case of tissue carbonization, it could be observed that a black layer forms on the diffuser surface, causing strong absorption of the irradiated light directly on the diffuser surface. This may lead to very high temperatures, which can cause the diffuser to melt, and the glass-structure may become brittle, which may result in a total loss of mechanical stability. The occurrence of carbonization zones is strongly dependent on the laser wavelength and the optical tissue properties. Further investigations will give more insight into the maximum power deliverable by this type of diffusers at various wavelengths and thus about safety margins to be obeyed for clinical application.

In summary, a technical concept of manufacturing rather well-defined diffusers by means of ultrafast-laser inscription scattering objects into the core of fused silica fibers was demonstrated, achieved by simple scanning of the active laser focus within well-defined cuboid patterns. Furthermore, it was experimentally proven that the soprepared fiber diffusers could be used either for nonthermal laser applications like interstitial PDT or thermal laser applications like ELT. Further theoretical as well as experimental investigations, need to be performed to understand the outcome of this preparation concept in detail and to explore its full future potential.

CONCLUSION

Within the scope of this work, a fiber-based light diffuser was produced by means of ultrafast laser processing. The diffuser provides good results in terms of emission homogeneity, emission efficiency, mechanical breaking strength, and thermal stability. Thus, a diffuser was manufactured that could be applied for low- and highpower clinical applications, where light has to be delivered to a specific treatment volume within the human body. Further investigations should strive to quantify potential changes of the mechanical stability of the diffuser during and after applying high optical powers and energies to a biological tissue environment.

ACKNOWLEDGMENTS

This manuscript is part of the inaugural thesis of Stephan Ströbl to be submitted at the Medical Faculty of the Ludwig-Maximilians-Universität, Munich. The financial support by the Austrian Federal Ministry of Science, Research and Economy and the National Foundation for Research, Technology and Development is gratefully acknowledged. (Austrian Bridge-Program, project GlaDiLas, no. 855657).

REFERENCES

- Carroll C, Hummel S, Leaviss J, et al. Systematic review, network meta-analysis and exploratory cost-effectiveness model of randomized trials of minimally invasive techniques versus surgery for varicose veins. Br J Surg 2014;101(9):1040-1052. https://doi.org/10.1002/bjs.9566
- Sroka R, Dominik N, Eisel M, et al. Research and developments of laser assisted methods for translation into clinical application. Front Optoelectron 2017;10(3):239-254. https://doi.org/10.1007/s12200-017-0724-6
- Sroka R, Stepp H, Hennig G, Brittenham GM, Rühm A, Lilge L. Medical laser application: Translation into the clinics. J Biomed Opt 2015;20(6):061110. https://doi.org/10.1117/1. JBO.20.6.061110
- Mohiuddin K, Swanson SJ. Maximizing the benefit of minimally invasive surgery: Benefits of minimally invasive surgery. J Surg Oncol 2013;108(5):315–319. https://doi.org/10. 1002/jso.23398
- Pache B, Hübner M, Jurt J, Demartines N, Grass F. Minimally invasive surgery and enhanced recovery after surgery: The ideal combination? J Surg Oncol 2017;116(5):613–616. https://doi.org/10.1002/jso.24787
- Laurent C, Leblanc F, Bretagnol F, Capdepont M, Rullier E. Long-term wound advantages of the laparoscopic approach in rectal cancer. Br J Surg 2008;95(7):903-908. https://doi.org/ 10.1002/bjs.6134
- Eisel M, Štrittmatter F, Ströbl S, Freymüller C, Pongratz T, Sroka R. Comparative investigation of reusable and single-use flexible endoscopes for urological interventions. Sci Rep 2020;10(1):5701. https://doi.org/10.1038/s41598-020-62657-w
- Eisel M, Ströbl S, Pongratz T, Strittmatter F, Sroka R. Holmium:yttrium-aluminum-garnet laser induced lithotripsy: In vitro investigations on fragmentation, dusting, propulsion and fluorescence. Biomed Opt Express 2018;9(11):5115. https://doi.org/10.1364/BOE.9.005115
- Conlan MJ, Rapley JW, Cobb CM. Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation A review. J Clin Periodontol 1996;23(5):492–496. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb00580.x
- Solmaz H, Dervisoglu S, Gulsoy M, Ulgen Y. Laser biostimulation of wound healing: Bioimpedance measurements support histology. Lasers Med Sci 2016;31(8):1547–1554. https://doi.org/10.1007/s10103-016-2013-9
- Moro C, Massri NE, Torres N, et al. Photobiomodulation inside the brain: A novel method of applying near-infrared light intracranially and its impact on dopaminergic cell survival in MPTP-treated mice: Laboratory investigation. JNS 2014;120(3):670–683. https://doi.org/10.3171/2013.9.JNS13423
- 12. Darlot F, Moro C, El Massri N, et al. Near-infrared light is neuroprotective in a monkey model of Parkinson disease: Neuroprotection after NIr. Ann Neurol 2016;79(1):59-75. https://doi.org/10.1002/ana.24542
- Jacques SL. Laser-tissue interactions: Photochemical, photothermal, and photomechanical. Surg Clin North Am 1992;72(3):531-558. https://doi.org/10.1016/S0039-6109(16) 45731-2

- Vogel A, Venugopalan V. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues. Chem Rev 2003;103(2):577–644. https:// doi.org/10.1021/cr010379n
- Jacques SL. Optical properties of biological tissues: A review. Phys Med Biol 2013;58(11):R37–R61. https://doi.org/10.1088/ 0031-9155/58/11/R37
- Malik Z. Fundamentals of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and diagnosis: An overview. Transl Biophoton 2020;2:e201900022. https://doi.org/10.1002/tbio. 201900022
- Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part one—Photosensitizers, photochemistry and cellular localization. Photodiagn Photodyn Ther 2004;1(4):279–293. https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00007-4
- Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part two—Cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. Photodiagn Photodyn Ther 2005;2(1):1-23. https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05) 00030-X
- Navarro L, Min RJ, Boné C. Endovenous laser: A new minimally invasive method of treatment for varicose veins-preliminary observations using an 810 nm diode laser. Dermatol Surg 2001;27(2):117–122. https://doi.org/10.1046/j. 1524-4725.2001.00134.x
- Malskat WSJ, Poluektova AA, van der Geld CWM, et al. Endovenous laser ablation (EVLA): A review of mechanisms, modeling outcomes, and issues for debate. Lasers Med Sci 2014;29(2):393–403. https://doi.org/10.1007/s10103-013-1480-5
- Vuylsteke ME, Mordon SR. Endovenous laser ablation: A review of mechanisms of action. Ann Vasc Surg 2012;26(3): 424–433. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2011.05.037
- Vogl TJ, Müller PK, Hammerstingl R, et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: Technique and prospective results. Radiology 1995;196(1):257-265. https://doi.org/10.1148/radiology.196.1. 7540310
- Dolmans D, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. Nat Rev Cancer 2003;3(5):380–387. https://doi. org/10.1038/nrc1071
- Vermandel M, Quidet M, Vignion-Dewalle A-S, et al. Comparison of different treatment schemes in 5-ALA interstitial photodynamic therapy for high-grade glioma in a preclinical model: An MRI study. Photodiagn Photodyn Ther 2019;25:166–176. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.12.003
- Heckl C, Aumiller M, Rühm A, Sroka R, Stepp H. Fluorescence and treatment light monitoring for interstitial photodynamic therapy. Photochem Photobiol 2020;96: 388–396. https://doi.org/10.1111/php.13203
- 26. Stepp H, Rühm A, Sroka R, Stummer W. Interstitial photodynamic therapy (iPDT) of brain tumours (Conference Presentation). In: Hasan T, editor. 17th International Photodynamic Association World Congress. SPIE. 2019. p 45. https://doi.org/10.1117/12.2526128
- Rühm A, Stepp H, Beyer W, et al. 5-ALA based photodynamic management of glioblastoma. In: Hirschberg H, Madsen SJ, Jansen ED, Luo Q, Mohanty SK, Thakor NV, editors. Proceedings of SPIE—The International Society for Optical Engineering. 2014. p 89280E. doi:https://doi.org/10.1117/12. 2040268
- Stummer W, Beck T, Beyer W, et al. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: Case report. J Neurooncol 2008; 87(1):103-109. https://doi.org/10.1007/s11060-007-9497-x
 Johansson A, Stepp H, Beck T, et al. ALA-mediated
- Johansson A, Stepp H, Beck T, et al. ALA-mediated fluorescence-guided resection (FGR) and PDT of glioma. In: Kessel DH, editor. ALA-mediated fluorescence-guided resection (FGR) and PDT of glioma. 2009. p 73801D. https://doi. org/10.1117/12.822962
- Sroka R, Weick K, Sadeghi-Azandaryani M, Steckmeier B, Schmedt C-G. Endovenous laser therapy—Application studies and latest investigations. J Biophoton 2010; 3(5-6):269-276. https://doi.org/10.1002/jbio.200900097
- Sroka R, Pongratz T, Siegrist K, Burgmeier C, Barth H-D, Schmedt C-G. Endovenous laser application: Strategies to

improve endoluminal energy application. Phlebologie 2013;42(03):121-129. https://doi.org/10.12687/phleb2134-3-2013

- 32. Köcher J, Knappe V, Schwagmeier M. Internal structuring of silica glass fibers: Requirements for scattered light applicators for the usability in medicine. Photonics Lasers Med 2016;5(1):57-67. https://doi.org/10.1515/plm-2015-0014
- Knappe V, Roggan A, Glotz M, et al. New flexible applicators for laser-induced thermotherapy. Med Laser Appl 2001;16(2):73-80. https://doi.org/10.1078/1615-1615-00013
- 34. Stokbroekx T, de Boer A, Verdaasdonk RM, Vuylsteke ME, Mordon SR. Commonly used fiber tips in endovenous laser ablation (EVLA): An analysis of technical differences. Lasers Med Sci 2014;29(2):501–507. https://doi.org/10.1007/s10103-013-1475-2
- Beck TJ, Kreth FW, Beyer W, et al. Interstitial photodynamic therapy of nonresectable malignant glioma recurrences using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX. Lasers Surg Med 2007;39(5):386–393. https://doi.org/10.1002/lsm. 20507
- 36. Baran TM, Foster TH. Comparison of flat cleaved and cylindrical diffusing fibers as treatment sources for interstitial photodynamic therapy: Comparing flat cleaved fibers and diffusers for iPDT. Med Phys 2014;41(2):022701. https://doi. org/10.1118/1.4862078
- Lilge L, Vesselov L, Whittington W. Thin cylindrical diffusers in multimode Ge-doped silica fibers. Lasers Surg Med 2005;36(3):245-251. https://doi.org/10.1002/lsm.20150
- Varel H, Ashkenasi D, Rosenfeld A, Wähmer M, Campbell EEB. Micromachining of quartz with ultrashort laser pulses. Appl Phys A Mater Sci Process 1997;65(4–5):367–373. https:// doi.org/10.1007/s003390050593
- Sugioka K, Meunier M, Piqué A, editors. Laser Precision Microfabrication. Heidelberg, Germany: Springer; 2010.
- Kerker M. The Scattering of Light and Other Electromagnetic Radiation. Cambridge, MA, USA: Academic Press; 1969.
- Liao DL, Liao BQ. Shape, size and photocatalytic activity control of TiO₂ nanoparticles with surfactants. J Photochem Photobiol, A 2007;187(2–3):363–369. https://doi.org/10.1016/j. jphotochem.2006.11.003
- van de Hulst HC. Light Scattering by Small Particles. New York, USA: Dover Publications; 1981.
- Demtröder W. Experimentalphysik 2. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013 https://doi.org/10.1007/978-3-642-29944-5
- Ströbl S, Wäger F, Domke M, Sroka R Investigations on mechanical stability of laser machined optical fibre tips for medical application. In: FORTH; 2019. p 13. http://esperia. iesl.forth.gr/~mfarsari/abstract-book.pdf
 Ströbl S, Domke M, Rühm A, Sroka R. Investigation of non-
- 45. Ströbl S, Domke M, Rühm A, Sroka R. Investigation of nonuniformly emitting optical fiber diffusers on the light distribution in tissue. Biomed Opt Express 2020;11:3601. https://doi.org/10.1364/BOE.394494
- Plag F, Kröger I, Fey T, Witt F, Winter S. Angular-dependent spectral responsivity—Traceable measurements on optical losses in PV devices. Prog Photovolt Res Appl 2018;26(8):565–578. https://doi.org/10.1002/pip.2957
- Gulati ST, Westbrook J, Carley S, Vepakomma H, Ono T. 45.2: Two point bending of thin glass substrate. SID Symp Digest Techn Pap 2011;42(1):652–654. https://doi.org/10. 1889/1.3621406
- Rosensaft M., Marom G. Evaluation of bending test methods for composite materials. J Compos Technol Res 1985;7(1):12-16. https://doi.org/10.1520/CTR10287J
- Kopecky A, Schamschula R. Die Werkstoffprüfung. In: Mechanische Technologie. Springer Vienna; 1961. pp 147–180. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-2039-2_3
- Vesselov L, Whittington W, Lilge L. Design and performance of thin cylindrical diffusers created in Ge-doped multimode optical fibers. Appl Opt 2005;44(14):2754. https://doi.org/10. 1364/AO.44.002754
- Vesselov LM, Whittington W, Lilge L. Performance evaluation of cylindrical fiber optic light diffusers for biomedical applications. Lasers Surg Med 2004;34(4):348–351. https:// doi.org/10.1002/lsm.20031

- Vedam K. The elastic and photoelastic constants of fused quartz. Phys Rev 1950;78(4):472–473. https://doi.org/10.1103/ PhysRev.78.472.2
- Klein CA. Characteristic strength, Weibull modulus, and failure probability of fused silica glass. Opt Eng 2009;48(11):113401. https://doi.org/10.1117/1.3265716
- Bhardwaj VR, Simova E, Corkum PB, et al. Femtosecond laser-induced refractive index modification in multicomponent glasses. J Appl Phys 2005;97(8):083102. https:// doi.org/10.1063/1.1876578
- Ehrt D, Kittel T, Will M, Nolte S, Tünnermann A. Femtosecond-laser-writing in various glasses. J Non-Cryst Solids 2004;345-346:332-337. https://doi.org/10.1016/j. jnoncrysol.2004.08.039
- Volkov VV, Loshchenov VB, Konov VI, Kononenko VV. Fibreoptic diffuse-light irradiators of biological tissues. Quantum Electron 2010;40(8):746–750. https://doi.org/10. 1070/QE2010v040n08ABEH014338
- 57. Ashkenasi D, Rosenfeld A, Varel H, Wähmer M, Campbell EEB. Laser processing of sapphire with picosecond and subpicosecond pulses. Appl Surf Sci 1997;120(1-2):65–80. https:// doi.org/10.1016/S0169-4332(97)00218-3
- Ashkenasi D, Rosenfeld A, Spaniol SB, Terenji A. Ultrashort laser pulse processing of wave guides for medical applications. In: Neev J, Ostendorf A, Schaffer CB, editors. Proceedings Volume 4978, Commercial and Biomedical Applications of Ultrafast Lasers III. 2003. p 180. https://doi.org/10. 1117/12.478583
- Ströbl S, Vonach C, Gratt J, Domke M, Sroka R. Ultrafastlaser manufacture of radially emitting optical fiber diffusers for medical applications. JLMN 2019;14(1):43–48. https://doi. org/10.2961/jlmn.2019.01.0008
- 60. Domke M, Gratt J, Sroka R. Fabrication of homogeneously emitting optical fiber diffusors using fs-laser ablation. In: Heisterkamp A, Herman PR, Meunier M, Nolte S, editors, Proc. SPIE 9740, Frontiers in Ultrafast Optics: Biomedical,

Scientific, and Industrial Applications XVI. 2016. p 974000. https://doi.org/10.1117/12.2212475

- Şimşek EU, Şimşek B, Ortaç B. CO₂ laser polishing of conical shaped optical fiber deflectors. Appl Phys B 2017;123(6):176. https://doi.org/10.1007/s00340-017-6746-3
- Nguyen TH, Rhee Y, Ahn J, Kang HW. Circumferential irradiation for interstitial coagulation of urethral stricture. Opt Express 2015;23(16):20829. https://doi.org/10.1364/OE. 23.020829
- Kang HW, Kim J, Oh J. Enhanced photocoagulation with catheter-based diffusing optical device. J Biomed Opt 2012;17(11):118001. https://doi.org/10.1117/1.JBO.17.11.118001
- Kosoglu MA, Hood RL, Rossmeisl JH, et al. Fiberoptic microneedles: Novel optical diffusers for interstitial delivery of therapeutic light. Lasers Surg Med 2011;43(10):1008–1014. https://doi.org/10.1002/lsm.21163
- Schmedt C-G, Blagova R, Karimi-Poor N, et al. Update of endovenous laser therapy and the latest application studies. Med Laser Appl 2010;25(1):34–43. https://doi.org/10.1016/j. mla.2009.11.004
- 66. Blagova R, Burgmeier C, Steckmeier S, et al. Ex-vivo investigations on endoluminal laser therapy of varicosis—An optimization process. Med Laser Appl 2008;22(4):242–247. https://doi.org/10.1016/j.mla.2007.10.005
- 67. Barredo Egusquiza J, Hermanns L, Fraile A, Jimeno JC, Alarcón E. Study of the edge and surface cracks influence in the mechanical strength of silicon wafers. In: 24th European Photovoltaic Solar Energy Conference. 2009. p 4. https://doi. org/10.4229/24THEUPVSEC2009-2DV1.35
- Kreißl L. Optimierung der Nekrosevolumina f
 ür die Laserablation der Leber mit einem offenen Mikrokatheter. 2008. p 73. https://doi.org/10.17169/REFUBIUM-13679
- 69. Kniebühler G, Pongratz T, Betz CS, et al. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma using low dose mTHPC (Foscan®). Photodiagn Photodyn Ther 2013;10(3):220-228. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2012.12.005

INVESTIGATION OF NON-UNIFORMLY EMITTING OPTICAL FIBER DIFFUSERS ON THE LIGHT DISTRIBUTION IN TISSUE

Stephan Ströbl, Matthias Domke, Adrian Rühm, and Ronald Sroka, *"Investigation of non-uniformly emitting optical fiber diffusers on the light distribution in tissue"*, Biomed. Opt. Express 11(7), (2020), **JIF**: 3.910

Kurzfassung:

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss von Inhomogenitäten im Abstrahlprofil von Diffusoren auf die Lichtverteilung im Gewebe zu untersuchen.

Dazu wurde ein auf Monte Carlo-RayTracing basierendes Simulationsmodell entwickelt. Zur Kalibrierung des Modells wurde die Lichtverteilung eines Polymerdiffusors mit charaktierstischem Abstrahlprofil im Umgebungsmedium Luft mit Hilfe der abbildenden und der neu entwickelten, nicht-abbildenden Kameramethode vermessen. Zur Validierung des Modells wurde die Lichtverteilung im streuenden Medium (Gewebephantom) experimentell bestimmt und mit der simulierten Lichtverteilung verglichen. Dabei konnte eine gute Übereinstimmung zwischen Experiment und Simulation gezeigt werden.

Im Anschluss wurde das entwickelte Simulationsmodell genutzt, um die Lichtverteilung künstlich generierter Abstrahlprofile, bestehend aus einem, bzw. mehreren gaußförmigen Intensitätsmaxima in Gewebeumgebung zu untersuchen. Die Intensitätsmaxima wurden in Breite und Intensität variiert. Es konnte gezeigt werden, dass der Einfluss dieser simulierten Inhomogenitäten auf die Lichtverteilung im Gewebe vor allem von deren Breite abhängt. Intensitätsmaxima einer Breite von weniger als 1-2 mm beeinflussen die Lichtverteilung ausschließlich in oberflächlichen Gewebeschichten (< 1 mm). Für Gewebetiefen größer 1 mm haben diese keine weiteren Auswirkungen auf die Lichtverteilung.

Bei der Simulation von zwei benachbarten Intensitätsmaxima wurde gezeigt, dass bei einem Abstand von weniger als 2 mm zwischen beiden Intensitätsmaxima bereits nach 1 mm Gewebetiefe ein Verschmelzen zu einem einzelnen Intensitätsmaximum erfolgt.

Dadurch könnten, auf Basis der Ergebnisse des vorliegenden Manuskripts, Qualitätsstandards bei der Herstellung optischer Glasfaserdiffusoren in Bezug auf das Abstrahlverhalten definiert werden. Im Rahmen weiterer Untersuchungen muss gezeigt werden, inwiefern lokale Intensitätsspitzen lokale Hitzezentren im Bereich der Diffusoroberfläche hervorrufen, wodurch es zur Schädigung des Diffusors mit nachfolgenden Komplikationen im Behandlungsverlauf kommen kann.

Der Anteil von Stephan Ströbl an dieser Arbeit war: optische Charakterisierung mittels abbildendem und neu-entwickeltem, nicht-abbildendem Messverfahren, Erstellung eines Simulationsmodells inklusive Kalibrierung und Validierung, sämtliche Messungen und Simulationen sowie die zugehörigen statistischen Auswertungen. Motivation, fachliche Unterstützung, Diskussionen sowie sprachliche und fachliche Optimierungen des Manuskriptes wurde von den Herren Domke, Rühm und Sroka beigetragen.



Research Article

Investigation of non-uniformly emitting optical fiber diffusers on the light distribution in tissue

STEPHAN STRÖBL,^{1,2,*} MATTHIAS DOMKE,¹ ADRIAN RÜHM,^{2,3} AND RONALD SROKA^{2,3}

¹Research Centre for Microtechnology, FH Vorarlberg, Dornbirn, Vorarlberg, Austria
 ²Laser Research Laboratory, LIFE Centre, LMU Munich, Bavaria, Germany
 ³Department of Urology, University Hospital, LMU Munich, Bavaria, Germany
 *stephan.stroebl@fhv.at

Abstract: The influence of inhomogeneities in the emission characteristics of optical fiber diffusers on the light distribution within biological tissue was evaluated by Monte Carlo (MC) simulations and by experiments on optical phantoms. Due to the strong scattering of light within biological tissue, inhomogeneities in the emission profile become blurred within a short light propagation distance, so that the light distribution within the tissue approaches that of a homogeneous diffuser. The degree of feature vanishing in the light distribution is mainly determined by the width of the inhomogeneities. It was shown that the influence of local inhomogeneities on top of a homogeneous light distribution very close to that for a homogeneously emitting diffuser. Emission profiles composed of multiple narrow peaks distributed over the full diffuser length with a peak-to-peak distance of less than 2 mm result in an almost homogeneous light distribution after approximately 1 mm of tissue depth. While this article is focused on the impact of diffuser inhomogeneities on the light distribution within the tissue, the importance of further investigations on the related thermal effects is also discussed.

© 2020 Optical Society of America under the terms of the OSA Open Access Publishing Agreement

1. Introduction

Interstitial photodynamic therapy (PDT) is an evolving method for the treatment of malignant brain cancer [1–4]. Much research is currently focussing on the translation from the laboratories to clinical application [5]. The strength of this method is its minimally invasive surgical approach in combination with the selective targeting of individual tumor cells. The selectivity of the tumor treatment is achieved by the increased uptake of aminolevulinic acid (5-ALA) in high-grade brain tumor tissue and the subsequent transformation to protoporphyrin IX (PPIX) as part of the heme-biosynthesis pathway. By illuminating the affected region with light of a wavelength of $\lambda = 635$ nm, the present PPIX molecules become excited. The excited PPIX molecules transfer their energy to the present intracellular oxygen molecules, which triggers the conversion of oxygen into a reactive oxygen species. Reactive oxygen species may cause apoptosis and necrosis in the adjacent regions [6–8]. In order to treat all targeted malignant cells, a sufficiently intense and sufficiently homogenous light distribution within the targeted tumor volume is necessary.

The illumination of such tissue volumes within the human body could be achieved by means of optical fibers with attached cylindrical diffusely scattering fiber tips [9–13]. Depending on the volume to be treated, multiple fiber diffusers may have to be positioned simultaneously within the targeted treatment site. The inter-fiber distance is set to approximately 9 mm in order to avoid thermal side effects between neighbouring fibers, while still retaining a photodynamic response at the outer tumor boundary [14]. Regarding the light intensity limits, it had been determined that the minimal applied photon number per cm³ to reach a PDT effect in cells is approx. 1.3×10^{18} photons [15]. An upper limit, especially for the brain, is defined by the critical temperature limit of 42°C, where healthy tissue starts to degenerate [16,17].

Cylindrical diffuser tips can be distinguished technically into two groups: volume and surface scattering devices. Volume scatterers are commonly realized by attaching polymer tubes containing scattering particles (e.g. TiO_2) to the end of the light-delivering fiber [18], or by generating internal scattering centers inside the fiber core by laser processing [19–23]. Surface scatterers can be manufactured by roughening the fiber core, which had been proposed to be accomplished with different laser systems (CO₂, Ultrafast, and Excimer) [24–28], mechanically or by HF-etching techniques [29].

The challenge, which all manufacturing techniques have in common, is to provide homogenous light emission along the complete diffuser length. This is difficult to achieve, and, thus, many diffusers with inhomogeneous emission patterns are on the market. For example, when examined with a laboratory setup, intensity peaks may be present at the distal and/or proximal diffuser end [27,30,31], or the spatial distribution of the scattering elements may lead to alternating intensity maxima and minima along the diffuser [19,25]. This leads to the general question, how intensity variations in the emission profile of fiber diffusers influence the light distribution within the tissue.

This study investigates the impact of intensity inhomogeneities of diffusers on the light distribution within the surrounding tissue. A model based on Monte Carlo ray tracing was developed to simulate the light emission from a cylindrical light diffuser. This model was calibrated by means of the intensity distribution of a diffuser measured on a real cylindrical light diffuser by means of an imaging and a non-imaging camera setup [31]. In addition, the real diffuser was positioned surface-parallel orientation at different depths within an artificial tissue phantom with known optical properties, and the light distribution transmitted to the surface of this phantom was measured and investigated for each diffuser depth. The measurements on the real diffuser were then compared to the respective simulated light distributions in the correspondingly simulated tissue phantom. By varying the modelling parameters of the inhomogeneous emission profiles, the impact of height and width of single intensity peaks, as well as the interplay between two adjacent intensity peaks were investigated regarding depth dependent intensity changes in the modelled surrounding environment.

2. Material and methods

2.1. Experimental Part

As real diffuser with inhomogeneous emission profile, a junk diffuser (based on a CD-403, LifePhotonic GmbH, Bonn, Germany) was selected. It will be termed *reference diffuser* in the following. The emission profile of the reference diffuser is characterized by two local intensity peaks at the distal end, while the radial intensity distribution of the remaining diffuser length is measured to be approximately homogeneous. The diffuser region consists of a 30 mm long polymer tube, filled with TiO₂ polymers acting as scattering centers, attached to the end of a light waveguide with a core diameter of 400 μ m. For all subsequently presented measurements and simulations, a diffuser length of 30 mm was used. To reduce the forward transmission of light, a mirror is attached at the distal diffuser end. Thereby, the primary transmitted light is reflected back into the diffuser, which serves to improve the homogeneity of the emission profile.

As sketched in Fig. 1(a), the spatially resolved intensity distribution on the diffuser surface was determined by means of an imaging setup, while the angular resolved emission profile was measured using a non-imaging camera setup as shown in Fig. 1(b). In addition, the light distribution on the surface of an artificial tissue phantom in which the diffuser itself is placed at different depths, as depicted in Fig. 1(c), was measured using the imaging technique. Furthermore, the experiment in Fig. 1(c) was reconstructed and investigated using MC-simulations (Fig. 1(d)).

For all experiments, light of a LED (M625D3, Thorlabs, Newton, NJ, USA) emitting at a wavelength of $\lambda = 635$ nm was coupled into the proximal end of the diffuser fiber. In this way, the whole NA of the fiber was used. The emission power measured at the diffuser end was set to 80



Fig. 1. (a) Imaging camera setup to measure the spatially resolved intensity distribution on the diffuser surface. (b) Non-imaging setup to measure the angular intensity distribution of diffusers. (c) Setup to measure the light distribution in an artificial tissue phantom. The diffuser was placed 2 mm, 5 mm, 10 mm and 15 mm below the surface of the tissue phantom, while an imaging camera recorded the light distribution on the phantom surface. (d) Schematic representation of the simulation model, reconstructing the experiment in (c). The surface emission profile measured with setup (a) was allocated to the modelled surface emitter. A cone-shaped emission was assumed from each spot of the diffuser surface, with full cone opening angle 2α and cone tilt angle β as adjustable model parameters, which were calibrated using the results obtained with setup (b). The resulting light distribution within virtual receiver planes at distances of 2 mm, 5 mm, 10 mm, and 15 mm from the diffuser surface were evaluated.

mW measured by a calibrated integrating sphere (IS200-4, Thorlabs, Newton, NJ, USA). This power level was sufficient to obtain signals from the maximum investigated fiber depth of 15 mm within the tissue phantom.

Emission profiles from cylindrical diffusers and intensity distributions based on subsequent light penetration through tissue were determined experimentally using three setups:

- (a) The *imaging setup* (Fig. 1(a)) for characterization of the emission profile of a cylindrical diffuser consisted of a CCD camera (DMK 41BU02, The Imaging Source Europe GmbH, Bremen, Germany) and a lens (f = 12 mm, TCL 1216 5MP, The Imaging Source Europe GmbH, Bremen, Germany). The distance between lens and the diffuser surface was 30 cm while the diffuser was aligned horizontally in the imaging plane. For the determination of the intensity profile along the longitudinal diffuser axis the exposure time of the camera had to be carefully adjusted to avoid oversaturated pixels. Then, an image was captured and the grey-scale values along the diffuser axis were extracted. These intensity values were derived by averaging over 10 adjacent pixels in the direction perpendicular to the diffuser axis. This procedure was used to determine the emission intensity profile in air (Fig. 1(a)) and on the artificial tissue phantom tissue surface (Fig. 1(c)).
- (b) The *non-imaging camera setup* (Fig. 1(b)) [32] for characterization of the emission profile of a cylindrical diffuser consisted of a CCD camera chip (ICX205AL, Sony, Tokyo, Japan, dimension: $(4.5 \times 6.0) \text{ mm}^2$, 1280×960 pixel, pixel size $(4.65 \times 4.65) \mu \text{m}^2$) that was positioned at a distance of 2 mm from the surface of the fiber diffuser. As the diffuser length exceeds the chip sensor's dimension, the sensor was continuously moved by means of a computer controlled stepping motor (LTS300/M, Thorlabs, Newton, NJ, USA) along the diffuser surface with a velocity of 0.1 mm/s, while recording a video-sequence at 15 frames per second. The principle of the raw data acquisition and evaluation is sketched in Fig. 2. Mimicking a line sensor perpendicular to the moving direction, only one pixel line

per frame was evaluated. The analysed pixel line on the sensor is fixed (marked yellow in Fig. 2). Thereby, each frame, with frame number *n*, corresponds to a distinct position x_n along the longitudinal diffuser axis. Only the intensity value of the brightest pixel within this pixel line (marked by an "X" in Fig. 2) was extracted, as intensity value I_n to build up the emission profile $I_n(x_n)$ along the full diffuser length. By means of this non-imaging method, also forward or backward emitted light could be detected at adjacent pixel positions x_n , which is not possible in the imaging setup.

(c) The investigation of the *light distribution in tissue* arising from the reference diffuser was performed with the *imaging setup* sketched in Fig. 1(c). The diffuser was submerged in an artificial phantom mimicking the optical properties of human brain tissue. The phantom was prepared using a standard recipe [33]. In brief, 434 ml of water were mixed with 0.6 Vol.-% Agar (3 ml). The solution was heated to 100°C, while continuously stirring. After cooling to 60°C, 12.5 Vol.-% of Lipovenös (Lipovenös MCT 20%, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany) (62.5 ml) as scatterer and 0.1 Vol.-% of black ink (0.5 ml) as absorber were added to the solution. The scattering and absorption coefficients are defined by the used concentrations of Lipovenös and ink, respectively. The optical properties of this specific artificial phantom were measured to have an absorption coefficient $\mu_a = 0.09 \text{ mm}^{-1}$, a reduced scattering coefficient $\mu_s' = 2.2 \text{ mm}^{-1}$, and an anisotropy factor g = 0.95 [33]. After further cooling to 40°C, the liquid phantom was poured into a metal container as illustrated in Fig. 1(c). The container allows for positioning the test diffuser in defined phantom depth positions below the phantom surface by means of pre-drilled lateral horizontal boreholes. The boreholes were set at a depth of 2 mm, 5 mm, 10 mm, and 15 mm below the artificial phantom surface. Preliminary tests revealed that measuring the light distribution for tissue depth smaller than 2 mm was not feasible as rupturing of the artificial phantom surface by the diffuser was not avoidable in this case. After preparation, the artificial phantom was solidified by cooling to room temperature (21°C).



Emission profile (Non-Imaging Measurement)

Fig. 2. Acquisition of the emission profile of a cylindrical light diffuser using the nonimaging camera setup. The analysed pixel row per recorded frame is marked in yellow. The brightest pixel per analysed pixel line is marked by an "X" and yields the intensity values building up the emission profile along the longitudinal diffuser axis.

The measurement of the light distribution on the surface of the artificial tissue phantom was performed five times for each depth position as follows: The diffuser was placed through one of the boreholes into the phantom. The phantom surface was imaged using the configuration in Fig. 1(a). The intensity distribution on the phantom surface in the direction parallel to the longitudinal diffuser axis was evaluated in analogy to the abovementioned imaging procedure applied to the diffuser surface in air. This procedure was repeated for diffuser placements in each borehole of the container (n = 5) independently and in random order.

2.2. MC-simulation part

Simulation runs were performed using Monte Carlo ray-tracing software (LightTools, Version 8.7.0, Synopsys, Mountain View, CA, USA). In the simulation model, the fiber diffuser is described as cylindrical geometry with a diameter of 1.1 mm and a length of 30 mm. Intensity values were associated to a pixel grid positioned on the cylindrical lateral surface of the modelled diffuser. The grid was composited from 3600 angular pixels (angular resolution: 10 pixel per degree) and 4000 longitudinal pixels (longitudinal resolution: 133 pixel per mm). A rotationally symmetric intensity distribution was assumed, as a worst-case scenario in terms of tissue heating for fixed overall maximum intensity value. For rotationally asymmetric distributions with the same maximum intensity, the overall impact on the surrounding tissue would be reduced. The longitudinal intensity values and the emission direction were adjusted according to the emission profiles measured by the imaging (Fig. 1(a)) and non-imaging setup (Fig. 1(b)), respectively. The emission angle distribution of the light rays was assumed to be Lambertian within limited angular ranges, revealing a good agreement between simulation and experiment in initial testings. As shown in Fig. 1(d), the angles 2α and β define the full opening angle of the respective emission cone and its tilt in relation to the surface normal, respectively. All simulation model runs were carried out with 10^8 rays.

The angles α and β were determined as follows. The emission profile of the reference diffuser measured with the imaging setup (Fig. 1(a)) was imported into the simulation. In analogy to the non-imaging measurement illustrated in Fig. 1(b), in the simulation model, a virtual receiver plane was positioned in the simulation model parallel to the longitudinal diffuser axis at a distance of 2 mm from the diffuser surface, as sketched in Fig. 1(d). The spatial resolution on the virtual receiver plane was defined according to the resolution of the camera sensor with a pixel size of $(4.65 \times 4.65) \,\mu\text{m}^2$. Simulation runs were performed for $\alpha = 1^\circ$, 20° , 25° , 30° , and 90° and $\beta = 0^\circ$. For $\alpha = 25^\circ$, additional runs were performed to define the fraction of forward and backward emitted rays with $\beta = -35^\circ$, 0° , and 35° . The parameter set of α and β , which provided the best agreement between non-imaging experiment (Fig. 1(b)) and simulation, was selected for all further simulations presented in this study.

Further MC-simulations mimicking the geometries of the phantom experiments (Fig. 1(c)) were performed as illustrated in Fig. 1(d). For this purpose, the simulated cylinder diffuser was embedded in a medium to which the known optical properties of the artificial tissue phantom (brain tissue) were assigned. In analogy to the measurement of the light distributions for different depth positions of the diffuser below the phantom surface (Fig. 1(c)), the light distribution in the simulation model was recorded at the corresponding distances from the diffuser surface (2 mm, 5 mm, 10 mm, 15 mm) using virtual receiver planes. For reasons of simplification, the refractive index mismatch between tissue phantom and air in the experiment was neglected in the simulation. However, initial tests have shown that this only minorly influences the results in the presented setups.

While the knowledge of the light distribution at a few selected distances from the cylindrical diffuser inside a surrounding tissue volume contains valuable information about the light distribution induced in the tissue by the diffuser, it only provides rather coarse information about the continuous evolution of the light distribution as a function of distance to the diffuser surface.

To investigate this evolution with higher resolution in the distance coordinate, an additional virtual receiver plane was introduced, in this case oriented perpendicular to the diffuser axis. In the longitudinal direction, it was placed at the position of the intensity maximum to be investigated. The resolution on the virtual receiver plane was defined by a pixel size of $(100 \times 100) \,\mu\text{m}^2$.

In addition, the impact of height and width of intensity peaks in the emission profile of cylindrical diffusers on the light distribution in tissue, as well as the interplay between two adjacent intensity peaks were studied by modelling the light distribution in tissue for artificially generated emission profiles. To model a single local intensity peak, a homogeneous intensity distribution over the entire diffuser length, $f_{\Box}(x)$, was combined with a Gaussian distribution, $f_{\wedge}(x)$. The total emission profile f(x) was described according to Eq. (1).

$$f(x) = f_{\Box} + f_{\wedge} = \begin{cases} I_0 & \forall x \in [0, 30 \text{ mm}] \\ 0 & \forall x \notin [0, 30 \text{ mm}] \end{cases} + I_{\max} \cdot e^{-\ln 2 \frac{(x - x_0)^2}{(w_{\text{FWHM}}/2)^2}}$$
(1)

 I_0 is the background intensity, I_{max} is the height, x_0 the position, and w_{FWHM} the full width at half maximum of the added inhomogeneity on top. The position of the intensity maximum was set constant at $x_0 = 15$ mm. The intensity of the homogeneous emission was set to $I_0 = 1$, the initial maximum intensity I_{max} was set to $I_{\text{max}} = 1.5$, 2.0, 3.0, and 6.0, and the width parameter w_{FWHM} to $w_{\text{FWHM}} = 0.2$ mm, 1.0 mm, and 5.0 mm.

The impact of two adjacent intensity peaks on the light distribution in tissue was studied combining f_{\Box} with two Gaussian distributions f_{\wedge} . The total emission profile was described by Eq. (2).

$$f(x) = f + f_{\wedge,1} + f_{\wedge,2} =$$

$$= f_{\Box} + I_{\max} \cdot e^{-\ln 2 \frac{\left(x - (x_0 - \frac{\Delta x}{2})\right)^2}{(w_{\rm FWHM}/2)^2}} + I_{\max} \cdot e^{-\ln 2 \frac{\left(x - (x_0 + \frac{\Delta x}{2})\right)^2}{(w_{\rm FWHM}/2)^2}}$$
(2)

The distance between the two maxima was set to $\Delta x = 2 \text{ mm}$, 3 mm, 5 mm, 8 mm, and 10 mm. The Gaussian function parameter were set to $I_R(0) = 2.0$ and $w_{FWHM} = (0.2 \text{ mm}, 1.0 \text{ mm})$. Thereby, the influence of the width and the distance between the two intensity peaks on the light distribution in tissue was investigated.

2.3. Analysis part

The influence of inhomogeneities in the emission profile of a cylindrical diffuser on the light distribution in the surrounding tissue was analysed by determining the difference between light distributions from homogeneous emission profiles with and without added local intensity peaks at certain longitudinal positions. For this purpose, it is necessary to separate the additional contribution in the light distribution that is due to the local intensity maximum (A) from the one that is due to the perfectly or at least approximately homogeneous baseline emission (B). In this context, different evaluation procedures had to be applied for the light distributions measured in the experiment and those obtained from the simulations.

In case of intensity profiles measured experimentally after penetration through tissue phantom, the following approach was used to separate the fraction (A) attributed to local intensity maxima and the fraction (B) attributed to an approximately homogeneous baseline intensity. The experimentally measured intensity profile was modelled as a sum of five Gaussian curves, where four Gaussian curves were used to describe the slowly varying intensity distribution interpreted as fraction (B) and one Gaussian curve to describe the local intensity peak interpreted as fraction (A). A sum of five Gaussian curves was chosen, because five was the lowest number of Gaussian curves that provided a mean deviation of less than 1% between fit curve and measured curve. The sum of the five Gaussian functions that was finally used to fit the experimentally measured

intensity profile can be written by Eq. (3) as

$$g(x) = \sum_{i=1}^{5} a_i \cdot e^{-\frac{x - b_i}{2c_i^2}},$$
(3)

where a denotes the peak height, b the position, and c the width of each Gaussian curve.

In Fig. 3, an example of a fit curve according to Eq. (3) to an experimentally measured emission profile for a diffuser depth position of d = 5 mm below the phantom surface is shown. The blue curve describes the composition of four of the five Gaussian curves, fraction (B), attributed to the approximately homogeneous baseline intensity. The fifth Gaussian curve, fraction (A), models a local intensity maximum at the location x with a peak intensity I_{max} . Dividing the maximal intensity $I_{max,x}(d)$ of the intensity peak at the location x by the corresponding baseline intensity $I_{0,x}(d)$ at the same location x yields the intensity ratio $I_R(d) = \frac{I_{max,x}(d)}{I_{0,x}(d)}$, where d denotes the diffuser depth below the phantom surface. In this way, the intensity maximum can be evaluated in comparison to the baseline intensity. Such evaluations of the measured intensity distributions at the phantom surface, d = 2 mm, 5 mm, 10 mm, and 15 mm below the phantom surface (n = 5 measurements each). Average value and standard deviation of the ratios $I_R(d)$ were calculated for each depth value d from the repeated experiments and evaluations. In this way, the fading of such intensity peaks in the experimental intensity distribution with increasing diffuser depth below the phantom surface was analysed.



Fig. 3. Measured light distribution (black) of the reference diffuser in a depth of d = 5 mm below the surface of an artificial tissue phantom. The intensity contribution I_0 at the peak position x = 27 mm that is attributed to an approximately homogeneous baseline emission profile, fraction (B), is determined based on a composition of four Gaussian functions (blue) according to Eq. (3).

In case of intensity profiles, arising from simulated emission profiles after penetration through tissue, the fraction (A) attributable to local intensity peaks in the emission profile on the diffuser surface was separated from the background, fraction (B), by simulating the light distribution after tissue penetration for two scenarios: a perfectly homogeneous emission profile with and without artificially added intensity peaks of Gaussian shape.

For a single intensity peak at the position *x*, the fading of intensity at the position *x* with increasing depth *d* of the diffuser below the phantom surface was evaluated in comparison to the corresponding decrease in intensity at the same position *x* in the situation without added peak in the emission profile. Dividing the two intensity values at the position *x* yields the intensity ratio $I_{\text{R,single}}(d) = \frac{I_{\max, x}(d)}{I_{0, x}(d)}$. In Fig. 4, the evaluation process for determining $I_{\max, x}$ and $I_{0, x}$ is



illustrated. A "50% tissue depth" $d_{p,single}$ at which the excess of the intensity ratio $I_{R,single}(d)$ over 1 drops to 50% of its initial value was defined by the criterion $\frac{I_{R,single}(d_{p,single})-1}{I_{R,single}(0)-1} = 0.5$. By choosing the value 0.5 instead of the more common value 1/e to describe the decay, the corresponding depth value $d_{p,single}$ could be determined for all measured and simulated scenarios, even for parameter configurations resulting in a rather slow decay.



Fig. 4. Illustration of the peak intensity $I_{\max,x}(d)$ at the position of a local peak (here: x = 15 mm) in a simulated intensity distribution after light penetration through tissue, in relation to an underlying baseline intensity $I_0(d)$, arising from a simulation with homogeneous emission profile without added intensity peaks. By dividing these intensity values, the intensity ratio $I_{\text{R,single}}(d)$ is calculated, where *d* is the depth position of the diffuser below the phantom surface.

The possibility to distinguish two neighbouring Gaussian intensity peaks (here always of equal height) on top of a homogeneous emission profile was evaluated by calculating the intensity ratio $I_{\text{R,double}}(d) = \frac{I_{\text{max}}(d)}{I_{\text{center}}(d)}$, as sketched in Fig. 5. For the "peak coalescence tissue depth" $d_{\text{p,double}}$, for which $I_{\text{R,double}}(d_{\text{p,double}}) = 1$ within the precision of the evaluation, the maximum intensity



Fig. 5. Illustration of the (here identical) peak intensities $I_{\max,1}(d)$ and $I_{\max,2}(d)$ at two local peaks (here at: $x_1 = 12.5 \text{ mm}$, $x_2 = 17.5 \text{ mm}$) in a simulated intensity distribution after light penetration through tissue, in relation to the intensity $I_{\text{center}}(d)$ between the two intensity maxima (here at: $x_c = 15.0 \text{ mm}$). By dividing these intensity values, the intensity ratio $I_{\text{R,double}}(d)$ is calculated, where *d* is the depth position of the diffuser below the phantom surface.



 $I_{\text{max}}(d_{\text{p,double}})$ becomes identical to $I_{\text{center}}(d_{\text{p,double}})$ and, thus, the two intensity peaks are no longer discernible.

3609

3. Results

In Fig. 6, 7, and 8 the radial emission profile along a diffuser of 30 mm length (0 mm: proximal diffuser part and entrance of light, 30 mm: distal end of diffuser with mirror) is shown for the different experiments on the reference diffuser and corresponding simulations.



Fig. 6. Simulated emission profiles for a cylindrical light diffuser in air for a cone tilt angle $\beta = 0^{\circ}$ and five different cone opening angles α ($\alpha = 1^{\circ}, 20^{\circ}, 25^{\circ}, 30^{\circ}, 90^{\circ}$). The experimental emission profiles measured on the reference diffuser in air by the non-imaging and imaging setup (Fig. 1(a) and (b)) are shown as black dashed and dotted line, respectively.



Fig. 7. Simulated emission profile for a cone opening angle $\alpha = 25^{\circ}$ and three different cone tilt angles β ($\beta = -35^{\circ}$, 0° , $+35^{\circ}$). The experimental emission profile measured on the reference diffuser in air by the non-imaging setup is shown as black dash-dotted line.

The emission profiles at the surface of the reference diffuser measured by the imaging (dotted black line) and non-imaging (dashed black line) method according to Fig. 1(a) and (b) are depicted in Fig. 6. Although, the two intensity decays between the longitudinal positions 0 mm and 25 mm are very similar for the two measurement techniques, the amplitude and shape of the two intensity peaks observed between the longitudinal positions 28 mm and 32 mm differ dramatically. For comparison, five different emission profiles (five solid lines of different colours) were simulated according to Fig. 1(d), for an emission cone perpendicular to the optical axis (i.e.



Fig. 8. Experimental intensity profiles measured with the imaging setup on the surface of the reference diffuser (black dotted line, according to Fig. 1(a)) and on the surface of the artificial tissue phantom (colored lines, according to Fig. 1(c)), with the reference diffuser submerged in the tissue phantom at depth positions of 2 mm, 5 mm, 10 mm, and 15 mm.

 $\beta = 0^{\circ}$) and five different cone opening angles α . It can be perceived that the two intensity peaks at the distal diffuser end measured experimentally with the imaging method can be reproduced relatively well by simulation with $\alpha = 1^{\circ}$ (yellow line), while the measurement result of the non-imaging method can be reproduced better, at least qualitatively, with $\alpha = 25^{\circ}$ (blue line). By comparing the five solid lines, it becomes obvious, that by increasing the cone opening angle α for fixed cone tilt angle $\beta = 0^{\circ}$, the intensity peaks broaden and decrease in amplitude.

Further, the influence of the cone tilt angle β on the emission profile was examined for a fixed cone opening angle $\alpha = 25^{\circ}$. In Fig. 7, the simulated profiles obtained for perpendicular emission ($\beta = 0^{\circ}$), preferential forward ($\beta = + 35^{\circ}$) and backward ($\beta = - 35^{\circ}$) emission (three solid lines of different colours) are compared to the experimental result of the non-imaging method (dash-dotted black line). The scenario of emission perpendicular to the diffuser surface ($\beta = 0^{\circ}$, blue line) leads to rather broad intensity peaks. A preferential forward emission ($\beta = +35^{\circ}$, black line) results in intensity peaks with reduced FWHM and a tiny intensity redistribution into the forward direction in the longitudinal position range 0 - 2 mm, as well as a more pronounced intensity redistribution for positions above 31.5 mm. By contrast, preferential backward emission ($\beta = -35^{\circ}$, red line) generates a shoulder in the emission profile near the longitudinal position 27 mm, as well as an intensity redistribution into the backward direction at the diffuser end near the longitudinal position 31 mm. It can be deduced that a variation of the cone tilt angle β in the simulation model results in minor influences on the shape of the simulated emission profile. Thus, further simulations were simplified by fixing the tilt angle to $\beta = 0^{\circ}$, thus mimicking an average emission direction perpendicular to the diffuser surface.

Based on this iterative process, the shape of the emission profile of the reference diffuser can be described by MC-simulations according to Fig. 1(d) with cone tilt angle $\beta = 0^{\circ}$ and cone opening angle $\alpha = 25^{\circ}$. In all further investigations, the light distribution generated by the reference diffuser in the surrounding tissue phantom according to Fig. 1(c) was simulated with these fixed values for the simulation parameters α and β .

In Fig. 8 the intensity profile measured on the surface of the tissue phantom with the diffuser placed at a depth of 0 mm (i.e. in air), 2 mm, 5 mm, 10 mm and 15 mm, measured with the imaging method is shown. The results reveal that the intensity distributions at the phantom surface appear more homogeneous than the emission profile of the diffuser in air, and that they become broader with increasing depth of the diffuser below the phantom surface. Characteristic

intensity peaks, like the two intensity peaks at the distal diffuser end, are strongly reduced already for a diffuser position 2 mm below the surface.

In Fig. 9, the simulated (black line) and calculated (blue dots) intensity ratios $I_{\text{R,single}}(d)$ are shown as a function of the diffuser depth d below the phantom surface. The comparison shows a close relationship between measurement and simulation within the error limits of the measurement. The simulation reveals that the excess of intensity ratio $I_{\text{R,single}}(d)$ over 1 drops to 50% (from $I_{\text{R,single}}(0) - 1 = 4.61$ to $I_{\text{R,single}}(d) - 1 = 2.31$) within the first 100 µm in tissue and reaches a value of 10% ($I_{\text{R,single}}(d) - 1 = 0.46$) after about 2 mm. Thus, it can be concluded that local intensity peaks in the emission profile of the diffuser in air fade away quite effectively within the first 1 mm of tissue depth in the case the diffuser is inserted in an artificial brain tissue phantom.



Fig. 9. Simulation results for the intensity ratio $I_{R,single}(d)$ for the reference diffuser in artificial tissue phantom are shown as black line. Experimentally measured ratios are marked by blue dots.

Simulations for virtual diffusers with artificial emission profiles, placed into an infinite tissue phantom according to Fig. 1(d), were performed to show the influence of height and width of an intensity peak on top of a homogeneous emission profile and the interplay of two adjacent intensity peaks on the light distribution in tissue. For this purpose, artificial emission profiles were generated and implemented into the MC-simulation scenario mimicking the situation of a cylindrical diffuser submerged in an artificial tissue phantom as shown in Fig. 1(c).

First, the width w_{FWHM} and height $I_{\text{R,single}}(0)$ of a single intensity peak in the center position of the diffuser, $x_0 = 15$ mm, were varied. Figure 10 shows the relative peak intensity $I_{\text{R,single}}(d)$ as a function of the tissue depth *d* from the diffuser for intensity peaks with two different widths of $w_{\text{FWHM}} = 0.2$ mm (Fig. 10(a)), $w_{\text{FWHM}} = 1.0$ mm (Fig. 10(b)) and $w_{\text{FWHM}} = 5.0$ mm (Fig. 10(c)). For each width w_{FWHM} , four scenarios with four different initial values of the relative peak intensity were examined, for $I_{\text{R,single}}(0) = 1.5$, 2.0, 3.0, and 6.0. All curves are characterised by a steep drop in intensity within the first millimetres. The corresponding "50% tissue depths" $d_{\text{p,single}}$, defined as $\frac{I_{\text{R,single}}(d_p)-1}{I_{\text{R,single}}(0)-1} = 0.5$, are shown in Table 1. This comparison shows that the width of the intensity peak, in contrast to the height, has a strong influence on $d_{\text{p,single}}$. $d_{\text{p,single}}$ was below 100 µm for a width of $w_{\text{FWHM}} = 0.2$ mm, while it was determined to be 0.79 mm - 0.91 mm and 1.91 - 2.11 mm at a width of $w_{\text{FWHM}} = 1.0$ mm and $w_{\text{FWHM}} = 5.0$ mm, respectively. This finding suggests that narrow intensity peaks lead to more superficial tissue damage close to the diffuser surface, while broader ones penetrate deeper into tissue.

In Fig. 11(a) simulated intensity profiles are shown for an artificial diffuser with two local intensity peaks of width $w_{\text{FWHM}} = 1.0 \text{ mm}$ separated by a peak-to-peak distance of $\Delta x = 5 \text{ mm}$. Results are shown for several tissue depths from the diffuser. The diagram shows that the intensity



Fig. 10. Evolution of the intensity ratio $I_{R,single}(d)$ with increasing tissue depth for artificially generated emission profiles with one local maximum. The intensity peak was varied in width w_{FWHM} and initial height $I_{R,single}(0)$. Results for a width w_{FWHM} of 0.2 mm, 1.0 mm, and 5.0 mm are illustrated in panels (a), (b), and (c), respectively. For each width, four scenarios with four different initial intensity ratios were simulated, for $I_{R,single}(0) = 1.5, 2.0, 3.0, and 6.0$.

Table 1. "50% tissue depth" $d_{p,single}$ at which the intensity ratio $I_{R,single}(d)$ drops to 50% of its initial value at the diffuser surface.

| "50% tissue depth" $d_{p,single}$ [mm] | $w_{\rm FWHM} = 0.2 \text{ mm}$ | $w_{\rm FWHM} = 1.0 \text{ mm}$ | $w_{\rm FWHM} = 5.0 \text{ mm}$ |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| $I_{\mathrm{R,single}}(0) = 1.5$ | < 0.10 | 0.79 | 1.91 |
| $I_{\text{R,single}}(0) = 2.0$ | < 0.10 | 0.81 | 2.00 |
| $I_{\text{R,single}}(0) = 3.0$ | < 0.10 | 0.83 | 2.08 |
| $I_{\mathrm{R,single}}(0) = 6.0$ | <0.10 | 0.91 | 2.11 |

at the positions of both maxima decreases with increasing tissue depth, but the intensity in the center between the two maxima increases. For a tissue depth of d = 5 mm, the two intensity peaks have already merged into a single, broad intensity peak.



Fig. 11. (a) Emission profile and intensity distributions at a tissue depth from the diffuser surface of d = 0 mm, 0.1 mm, 0.8 mm, 1.5 mm, 2.2 mm and 5 mm for two intensity peaks added to a homogeneous emission profile. The peaks were simulated to have a height of $I_{\text{R,double}}(0) = 2.0$ and a width of $w_{\text{FWHM}} = 1.0$ mm, separated by a peak-to-peak distance of $\Delta x = 5$ mm. The evolution of $I_{\text{R,double}}(d)$ with increasing tissue depth d is shown for different initial peak-to-peak distances, $\Delta x = 2$ mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, and 10 mm and for two different fixed peak widths, $w_{\text{FWHM}} = 0.2$ mm (b) and 1.0 mm (c).

To provide a deeper insight into the interplay of two adjacent intensity peaks, their distance and width and w_{FWHM} was varied. The intensity ratio $I_{\text{R,double}}(d) = \frac{I_{\text{max}}(d)}{I_{\text{center}}(d)}$ was calculated and plotted as function of the tissue depth *d* for $w_{\text{FWHM}} = 0.2$ mm and 1.0 mm (Fig. 11(b) and (c)). The intensity peaks become indistinguishable when the intensity ratio $I_{\text{R,double}}$ reaches 1.

The corresponding "peak coalescence tissue depths" $d_{p,double}$ are listed in Table 2 for different separations Δx of the two peak maxima. It becomes obvious, that for one parameter setting $(w_{FWHM} = 0.2 \text{ mm} \text{ and } \Delta x = 2 \text{ mm})$, the two peaks become indistinguishable within 1 mm of tissue depth, while for an initial peak distance of $\Delta x = 10 \text{ mm}$, the two intensity peaks remain distinguishable over the full range of investigated tissue depths, independently of the initial peak width w_{FWHM} . Comparing the differences between narrower (Fig. 11(b)) and wider intensity peaks (Fig. 11(c)), it can be noted that narrower intensity peaks lead to a faster attenuation of $I_{R,double}$. The tissue depth $d_{p,double}$ at which both peaks merge does not differ for the two different peak width values investigated.

| | - | | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| "Peak coalescence tissue depth" $d_{p,double}$ [mm] | $\Delta x = 2 \text{ mm}$ | $\Delta x = 3 \text{ mm}$ | $\Delta x = 4 \text{ mm}$ | $\Delta x = 5 \text{ mm}$ | $\Delta x = 10 \text{ mm}$ |
| $w_{\rm FWHM} = 0.2 \text{ mm}$ | 1.3 | 2.3 | 3.4 | 4.8 | - |
| $w_{\rm FWHM} = 1.0 \text{ mm}$ | 1.0 | 1.9 | 3.3 | 4.6 | - |
| | | | | | |

Table 2. "Peak coalescence tissue depth" $d_{p,double}$ at which two intensity peaks become indistinguishable.

Overall, it can be suggested that emission profiles consisting of several intensity maxima with a peak-to-peak distance below 2 mm lead to a homogeneous light distribution within the first 1 to 2 mm of tissue depth.

4. Discussion

In this investigation, the influence of local inhomogeneities in the emission profile of fiber diffusers on the light distribution within tissue after interstitial insertion was studied. This was assessed by dedicated MC-simulations based on reproducing experimental measurements.

The experimental measurements were performed using an imaging and a non-imaging camera method [32]. This made it possible to describe the emission behaviour of the diffuser more precisely. While the imaging method could describe the intensity distribution on the surface, the direction of the emission was measured with the non-imaging method. Both measurements were performed in air and the light distribution in tissue was deduced by means of a MC-simulation. Although the simulation was validated by measuring the light distribution in tissue, the question of a measuring method continuously and easily accessing the light distribution in tissue still arises.

Although the MC simulation presented was calibrated and validated by measurements, some assumptions were made. The emission angle was set to $\beta = 0^{\circ}$. However, this provides a good approximation only for volume-scattering diffusers with a reflecting mirror at the fiber end. The mirror causes light to propagate in both fiber directions, away from and towards the light source. The emission should therefore be almost symmetrical about the angle $\beta = 0^{\circ}$. For diffusers without mirrors or surface scattering diffusers, this assumption loses its validity and forward directed emission ($\beta > 0^{\circ}$) must be expected.

Furthermore, the refractive index mismatch between tissue phantom and the surrounding medium air was neglected in the simulation. However, it can be estimated that the angle $\alpha = 25^{\circ}$ used here would be increased to 33° by a refractive index mismatch. As a consequence, the emission profile, including potential inhomogeneities, would appear broadened. However, the calibration performed in Fig. 6 shows that the intensity distribution for an emission angle of $\alpha = 30^{\circ}$ deviates only slightly from that for the selected angle $\alpha = 25^{\circ}$.

Other approaches to air-based measurement include integrating sphere measurement setups [20,32], goniometric approaches [27,34] or photodiode-based measurement methods [35]. A description of the radiation profile by an integrating sphere and photodiode-based method would theoretically lead to similar results as the imaging and non-imaging camera method. An experimental validation will be left to further investigations. A complete description of the light

distribution in air can only be obtained by goniometric imaging of the radiation pattern. In addition to the intensity distribution on the fiber surface, the goniometric representation can also directly measure the directional radiation [34]. The disadvantage of this method is the difficulty in aligning the diffuser in the measurement setup coupled with sophisticated mathematical evaluation procedures [34].

The vanishing of single and multiple intensity maxima during light penetration through a scattering tissue phantom were examined. It was shown, that the light distribution is mainly influenced by the width $w_{\rm FWHM}$. Intensity peaks with a width in the range of one millimetre have an approximate "50%" and "peak coalescence" tissue depth d_p of one millimetre in tissue. An explanation might lie in the light propagation originating from point and line sources. Since the light intensity flux of point and line sources decreases geometrically by $I \sim \frac{1}{r^2}$ and $I \sim \frac{1}{r}$ [36], respectively, narrow intensity peaks, representing point sources, decay faster with increasing distance to the diffuser surface compared to wide peaks, representing line sources [33,37]. An analytical solution proves to be difficult, as the transition between point source to elongated line source is continuous. The deeper penetration depth of extended light sources is also used in Diffuse Reflectance Spectroscopy [38–40]. Here, light emitted by one fiber is detected by another. If the distance between the fibers, or the fiber radius itself, is increased, deeper tissue regions can be monitored [38–40].

Comparing the simulated results to emission profiles in literature, an evaluation of the profiles with regard to the width w_{FWHM} of the intensity peaks has to be performed. The emission profiles presented in [27,30,31] have pronounced, however, narrow intensity peaks at the distal and/or proximal diffuser end. While the height $I_R(0)$ can reach up to three times the average emitted intensity, the width w_{FWHM} of the intensity peaks does not exceed a width of $w_{FWHM} = 1$ mm. Therefore, it can be concluded, that the influence towards the light distribution is limited to the first millimetre of tissue depth from the diffuser surface.

The light distribution of a diffuser in tissue phantom shown in [41] slightly differs from the results presented here. An emission of a width of 5 mm showed a reduction of the intensity to 50% of the original intensity after only 0.9 mm. The faster decrease might be due to the fact that sinusoidal intensity peaks were used and thus the geometry differs from the here presented Gaussian inhomogeneities.

The investigation on the influence of two narrow peaks in the emission profile on the light distribution within the tissue showed that two peaks with an initial peak-to-peak distance of $\Delta x = 2$ mm become indistinguishable after approximately 1 mm tissue depth. For larger peak-to-peak distances Δx , the two peaks remain separate, and each of them acts as a single intensity peak propagating into the tissue. Applying the gained knowledge to the field of diffuser production, it can be concluded that after only a few millimetres of tissue, an emission profile composed from multiple close intensity peaks over the full diffuser length exhibits an equivalent behavior comparable to homogeneous emission profiles. Other emission profiles, composed from multiple intensity peaks over the full diffuser length, showed a peak-to-peak distance between the intensity maxima of $\Delta x = 0.5$ mm [19,25]. Therefore, the light distribution has a homogeneous intensity distribution after less than 1 mm of tissue depth.

The light distribution in tissue and the attenuation of single and multiple intensity peaks on emission profiles was extensively discussed. While it is difficult to make a statement about the biological influences, a conclusion about spatial allocation of potential tissue damage can be done. The local excess intensity within the tissue induced by local maxima in the emission profile is largest close to the diffuser surface. Thereby, the first cell layers close to the diffuser are affected by strong intensity peaks. This can affect about 2 to 20 cell layers since each cell layer has an approximate size of 5 - 50 μ m. However, the simulation model lacks a description of actual damage to tissue or the diffuser itself due to thermal overtreatment. Therefore, the thermal properties of the targeted tissue has to be examined, the calculated light intensities transferred to

temperature, and the thermal diffusion considered. Exceeding 42° C in brain tissue can lead to cellular damage causing side effects to the treatment [17].

While in the present work the influence of inhomogeneities on the light distribution in brain tissue was presented, their influence on other tissue types must be critically discussed, since the optical as well as the thermal properties of different tissue types strongly differ from each other. A decrease in absorption and/or scattering may lead to an enhanced penetration of inhomogeneities to deeper tissue regions, which is the case for skin and prostate tissue at a wavelength of $\lambda = 635$ nm [42]. Furthermore, a variation in thermal properties can influence the temperature distribution in the targeted tissue region. For increased heat capacity, a lower temperature rise is expected, while for increased thermal conductivity, a locally induced temperature rise fades away effectively into the surrounding tissue.

Further investigations will evaluate the effect of certain light doses on the temperature increase in various types of tissue. Mathematical approaches could be built on the solution of Penne's bio-heat equation [16,27,43,44]. Thereby, an applied diffuser power could be defined at which the temperature increase is limited to a total temperature of 42°C. Thus, quality criteria for the homogeneity of diffusers could be defined.

5. Conclusion

Inhomogeneities in the measured emission profile of cylindrical light diffusers in air affect the light distribution in the surrounding tissue. The observed effects are mainly dependent on the width of the local intensity peaks.

Narrow intensity peaks with a width smaller than one millimeter in the emission profile have only a minor effect on the light distribution somewhat deeper within the tissue, while broader or a multitude of intensity maxima can maintain a strong effect also at larger distances from the diffuser. Potential overheating near narrow intensity maxima should be avoided, in particular in case of tissue with strong absorption and scattering and/or low heat capacity and/or low heat conductivity. Clinically, strong local intensity maxima constitute a potential risk factor for sensitive tissue structures in this area.

Funding

Österreichische Forschungsförderungsgesellschaft (855657).

Acknowledgements

This manuscript is part of the inaugural thesis of Stephan Ströbl to be submitted at the Medical Faculty of the Ludwig-Maximilians-Universität, Munich.

Disclosures

The authors declare that there are no conflicts of interest related to this article.

References

- D. Dolmans, D. Fukumura, and R. K. Jain, "Photodynamic therapy for cancer," Nat. Rev. Cancer 3(5), 380–387 (2003).
- M. Vermandel, M. Quidet, A.-S. Vignion-Dewalle, H.-A. Leroy, B. Leroux, S. Mordon, and N. Reyns, "Comparison of different treatment schemes in 5-ALA interstitial photodynamic therapy for high-grade glioma in a preclinical model: An MRI study," Photodiagn. Photodyn. Ther. 25, 166–176 (2019).
- C. Heckl, M. Aumiller, A. Rühm, R. Sroka, and H. Stepp, "Fluorescence and Treatment Light Monitoring for Interstitial Photodynamic Therapy," Photochem. Photobiol. 96(2), 388–396 (2020).
- H. Stepp, A. Rühm, R. Sroka, and W. Stummer, "Interstitial photodynamic therapy (iPDT) of brain tumours (Conference Presentation)," in 17th International Photodynamic Association World Congress, T. Hasan, ed. (SPIE, 2019), p. 45.

- R. Sroka, N. Dominik, M. Eisel, A. Esipova, C. Freymüller, C. Heckl, G. Hennig, C. Homann, N. Hoehne, R. Kammerer, T. Kellerer, A. Lang, N. Markwardt, H. Pohla, T. Pongratz, C.-G. Schmedt, H. Stepp, S. Ströbl, K. Ulaganathan, W. Zimmermann, and A. Ruehm, "Research and developments of laser assisted methods for translation into clinical application," Front. Optoelectron. 10(3), 239–254 (2017).
- Z. Malik, "Fundamentals of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and diagnosis: An overview," Transl. Biophotonics 2(1-2), e201900022 (2020).
- A. P. Castano, T. N. Demidova, and M. R. Hamblin, "Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization," Photodiagn. Photodyn. Ther. 1(4), 279–293 (2004).
- A. P. Castano, T. N. Demidova, and M. R. Hamblin, "Mechanisms in photodynamic therapy: part two—cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death," Photodiagn. Photodyn. Ther. 2(1), 1–23 (2005).
- T. J. Beck, F. W. Kreth, W. Beyer, J. H. Mehrkens, A. Obermeier, H. Stepp, W. Stummer, and R. Baumgartner, "Interstitial photodynamic therapy of nonresectable malignant glioma recurrences using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX," Lasers Surg. Med. 39(5), 386–393 (2007).
- A. Rühm, H. Stepp, W. Beyer, G. Hennig, T. Pongratz, R. Sroka, O. Schnell, J.-C. Tonn, and F.-W. Kreth, "5-ALA based photodynamic management of glioblastoma," in H. Hirschberg, S. J. Madsen, E. D. Jansen, Q. Luo, S. K. Mohanty, and N. V. Thakor, eds. (2014), p. 89280E.
- R. Sroka, H. Stepp, G. Hennig, G. M. Brittenham, A. Rühm, and L. Lilge, "Medical laser application: translation into the clinics," J. Biomed. Opt. 20(6), 061110 (2015).
- T. M. Baran and T. H. Foster, "Comparison of flat cleaved and cylindrical diffusing fibers as treatment sources for interstitial photodynamic therapy: Comparing flat cleaved fibers and diffusers for iPDT," Med. Phys. 41(2), 022701 (2014).
- L. H. P. Murrer, J. P. A. Marijnissen, and W. M. Star, "Light distribution by linear diffusing sources for photodynamic therapy," Phys. Med. Biol. 41(6), 951–961 (1996).
- A. Johansson, H. Stepp, T. Beck, W. Beyer, T. Pongratz, R. Sroka, T. Meinel, W. Stummer, F.-W. Kreth, J.-C. Tonn, and R. Baumgartner, "ALA-mediated fluorescence-guided resection (FGR) and PDT of glioma," in D. H. Kessel, ed. (2009), p. 73801D.
- L. Lilge and B. C. Wilson, "Photodynamic Therapy of Intracranial Tissues: A Preclinical Comparative Study of Four Different Photosensitizers," J. Clin. Laser Med. Surg. 16(2), 81–91 (1998).
- H. H. Pennes, "Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm," J. Appl. Physiol. 1(2), 93–122 (1948).
- G. C. van Rhoon, T. Samaras, P. S. Yarmolenko, M. W. Dewhirst, E. Neufeld, and N. Kuster, "CEM43°C thermal dose thresholds: a potential guide for magnetic resonance radiofrequency exposure levels?" Eur. Radiol. 23(8), 2215–2227 (2013).
- W. Stummer, T. Beck, W. Beyer, J. H. Mehrkens, A. Obermeier, N. Etminan, H. Stepp, J.-C. Tonn, R. Baumgartner, J. Herms, and F. W. Kreth, "Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: case report," J. Neuro-Oncol. 87(1), 103–109 (2008).
- V. V. Volkov, V. B. Loshchenov, V. I. Konov, and V. V. Kononenko, "Fibreoptic diffuse-light irradiators of biological tissues," Quantum Electron. 40(8), 746–750 (2010).
- J. Köcher, V. Knappe, and M. Schwagmeier, "Internal structuring of silica glass fibers: Requirements for scattered light applicators for the usability in medicine," Photonics Lasers Med. 5(1), 1(2016).
- D. Ashkenasi, A. Rosenfeld, H. Varel, M. Wähmer, and E. E. B. Campbell, "Laser processing of sapphire with picosecond and sub-picosecond pulses," Appl. Surf. Sci. 120(1-2), 65–80 (1997).
- D. Ashkenasi, A. Rosenfeld, S. B. Spaniol, and A. Terenji, "Ultrashort laser pulse processing of wave guides for medical applications," in J. Neev, A. Ostendorf, and C. B. Schaffer, eds. (2003), p. 180.
- H. Varel, D. Ashkenasi, A. Rosenfeld, M. Wähmer, and E. E. B. Campbell, "Micromachining of quartz with ultrashort laser pulses," Appl. Phys. A: Mater. Sci. Process. 65(4-5), 367–373 (1997).
- S. Ströbl, C. Vonach, J. Gratt, M. Domke, and R. Sroka, "Ultrafast-Laser Manufacture of Radially Emitting Optical Fiber Diffusers for Medical Applications," J. Laser Micro/Nanoeng. 14(1), 43–48 (2019).
- M. Domke, J. Gratt, and R. Sroka, "Fabrication of homogeneously emitting optical fiber diffusors using fs-laser ablation," in A. Heisterkamp, P. R. Herman, M. Meunier, and S. Nolte, eds. (2016), p. 974000.
- E. U. Şimşek, B. Şimşek, and B. Ortaç, "CO2 laser polishing of conical shaped optical fiber deflectors," Appl. Phys. B 123(6), 176 (2017).
- T. H. Nguyen, Y. Rhee, J. Ahn, and H. W. Kang, "Circumferential irradiation for interstitial coagulation of urethral stricture," Opt. Express 23(16), 20829 (2015).
- H. W. Kang, J. Kim, and J. Oh, "Enhanced photocoagulation with catheter-based diffusing optical device," J. Biomed. Opt. 17(11), 118001 (2012).
- M. A. Kosoglu, R. L. Hood, J. H. Rossmeisl, D. C. Grant, Y. Xu, J. L. Robertson, M. N. Rylander, and C. G. Rylander, "Fiberoptic microneedles: Novel optical diffusers for interstitial delivery of therapeutic light," Lasers Surg. Med. 43(10), 1008–1014 (2011).
- L. M. Vesselov, W. Whittington, and L. Lilge, "Performance evaluation of cylindrical fiber optic light diffusers for biomedical applications," Lasers Surg. Med. 34(4), 348–351 (2004).

- L. Lilge, L. Vesselov, and W. Whittington, "Thin cylindrical diffusers in multimode Ge-doped silica fibers," Lasers Surg. Med. 36(3), 245–251 (2005).
- 32. S. Ströbl, M. Domke, T. Trebst, and R. Sroka, "Radiation profile measurement methods for optical light diffusers: comparison of imaging and non-imaging methods," in *Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions IX*, L. D. Lilge and C. M. Philipp, eds. (SPIE, 2019), p. 38.
- N. A. Markwardt, H. Stepp, G. Franz, R. Sroka, M. Goetz, P. Zelenkov, and A. Rühm, "Remission spectrometry for blood vessel detection during stereotactic biopsy of brain tumors," J. Biophotonics 10(8), 1080–1094 (2017).
- 34. A. Pitzschke, J. Bertholet, B. Lovisa, M. Zellweger, and G. Wagnières, "Determination of the radiance of cylindrical light diffusers: design of a one-axis charge-coupled device camera-based goniometer setup," J. Biomed. Opt. 22(3), 035004 (2017).
- V. G. Truong, S. Park, V. N. Tran, and H. W. Kang, "Spatial effect of conical angle on optical-thermal distribution for circumferential photocoagulation," Biomed. Opt. Express 8(12), 5663 (2017).
- D. R. Grimes, C. Robbins, and N. J. O'Hare, "Dose modeling in ultraviolet phototherapy: Dose modeling in ultraviolet phototherapy," Med. Phys. 37(10), 5251–5257 (2010).
- D. Kobe, S. B. Spaniol, W. Beyer, and W. Ertmer, "Computer modeling of light distributions for diverse PDT applicators," in G. Jori, J. Moan, and W. M. Star, eds. (1994), pp. 4–12.
- 38. T. Papaioannou, N. W. Preyer, Q. Fang, A. Brightwell, M. Carnohan, G. Cottone, R. Ross, L. R. Jones, and L. Marcu, "Effects of fiber-optic probe design and probe-to-target distance on diffuse reflectance measurements of turbid media: an experimental and computational study at 337 nm," Appl. Opt. 43(14), 2846 (2004).
- A. Pifferi, J. Swartling, E. Chikoidze, A. Torricelli, P. Taroni, A. Bassi, S. Andersson-Engels, and R. Cubeddu, "Spectroscopic time-resolved diffuse reflectance and transmittance measurements of the female breast at different interfiber distances," J. Biomed. Opt. 9(6), 1143 (2004).
- R. Hennessy, W. Goth, M. Sharma, M. K. Markey, and J. W. Tunnell, "Effect of probe geometry and optical properties on the sampling depth for diffuse reflectance spectroscopy," J. Biomed. Opt. 19(10), 107002 (2014).
- M. Sibai, D. J. Wirth, F. Leblond, D. W. Roberts, K. D. Paulsen, and B. C. Wilson, "Quantitative subsurface spatial frequency-domain fluorescence imaging for enhanced glioma resection," J. Biophotonics 12(5), e201800271 (2019).
- 42. F. Duck, Physical Properties of Tissues A Comprehensive Reference Book (Academic Press, 1990).
- 43. E. H. Wissler, "Pennes' 1948 paper revisited," J. Appl. Physiol. 85(1), 35-41 (1998).
- 44. T.-C. Shih, P. Yuan, W.-L. Lin, and H.-S. Kou, "Analytical analysis of the Pennes bioheat transfer equation with sinusoidal heat flux condition on skin surface," Med. Eng. Phys. 29(9), 946–953 (2007).

LITERATURVERZEICHNIS

- S. Ströbl, C. Vonach, J. Gratt, M. Domke, and R. Sroka, "Ultrafast-Laser Manufacture of Radially Emitting Optical Fiber Diffusers for Medical Applications," JLMN 14, 43–48 (2019).
- S. Ströbl, F. Wäger, M. Domke, A. Rühm, and R. Sroka, "Laser manufacture of homogeneous emitting, mechanical stable and efficient fiber diffusers for medical applications," Lasers in Surgery and Medicine, accepted on 12.11.2020, (2020).
- 3. S. Ströbl, M. Domke, A. Rühm, and R. Sroka, "Investigation of non-uniformly emitting optical fiber diffusers on the light distribution in tissue," Biomed. Opt. Express **11**, 3601–3617 (2020).
- W. S. J. Malskat, A. A. Poluektova, C. W. M. van der Geld, H. A. M. Neumann, R. A. Weiss, C. M. A. Bruijninckx, and M. J. C. van Gemert, "Endovenous laser ablation (EVLA): a review of mechanisms, modeling outcomes, and issues for debate," Lasers Med Sci 29, 393–403 (2014).
- A. B. M. N. Massaki, M. G. Kiripolsky, S. P. Detwiler, and M. P. Goldman, "Endoluminal laser delivery mode and wavelength effects on varicose veins in an Ex-vivo model," Lasers Surg. Med. 45, 123–129 (2013).
- M. Heger, R. F. van Golen, M. Broekgaarden, R. R. van den Bos, H. A. M. Neumann, T. M. van Gulik, and M. J. C. van Gemert, "Endovascular laser-tissue interactions and biological responses in relation to endovenous laser therapy," Lasers Med Sci 29, 405–422 (2014).
- 7. R. Sroka, K. Weick, M. Sadeghi-Azandaryani, B. Steckmeier, and C.-G. Schmedt, "Endovenous laser therapy application studies and latest investigations," J. Biophoton. **3**, 269–276 (2010).
- W. S. J. Malskat, M. A. L. Stokbroekx, C. W. M. van der Geld, T. E. C. Nijsten, and R. R. van den Bos, "Temperature profiles of 980- and 1,470-nm endovenous laser ablation, endovenous radiofrequency ablation and endovenous steam ablation," Lasers Med Sci 29, 423–429 (2014).
- 9. G. J. Müller and A. Roggan, eds., *Laser-Induced Interstitial Thermotherapy* (SPIE Optical Engineering Press, 1995).
- R. Sroka and C. Philipp, "Photodiagnosis and photodynamic therapy," Translational Biophotonics 2, 1–2 (2020).
- 11. T. Yano, K. Hatogai, H. Morimoto, Y. Yoda, and K. Kaneko, "Photodynamic therapy for esophageal cancer," Ann Transl Med **2**, 29–33 (2014).
- 12. T. Y. Lee, Y. K. Cheon, and C. S. Shim, "Current Status of Photodynamic Therapy for Bile Duct Cancer," Clin Endosc **46**, 38–44 (2013).
- M. J. Bader, H. Stepp, W. Beyer, T. Pongratz, R. Sroka, M. Kriegmair, D. Zaak, M. Welschof, D. Tilki, C. G. Stief, and R. Waidelich, "Photodynamic Therapy of Bladder Cancer A Phase I Study Using Hexaminolevulinate (HAL)," Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 31, 1178–1183 (2013).
- D. Zaak, R. Sroka, M. Höppner, W. Khoder, O. Reich, S. Tritschler, R. Muschter, R. Knüchel, and A. Hofstetter, "Photodynamic Therapy by Means of 5-ALA Induced PPIX in Human Prostate Cancer – Preliminary Results," Medical Laser Application 18, 91–95 (2003).
- S. W. Cramer and C. C. Chen, "Photodynamic Therapy for the Treatment of Glioblastoma," Front. Surg. 6, 1–11 (2020).
- H. Malone, J. Yang, D. L. Hershman, J. D. Wright, J. N. Bruce, and A. I. Neugut, "Complications Following Stereotactic Needle Biopsy of Intracranial Tumors," World Neurosurgery 84, 1084–1089 (2015).
- E. Tabouret, A. Tchoghandjian, E. Denicolai, C. Delfino, P. Metellus, T. Graillon, C. Boucard, I. Nanni, L. Padovani, L. Ouafik, D. Figarella-Branger, and O. Chinot, "Recurrence of glioblastoma after radio-chemotherapy is associated with an angiogenic switch to the CXCL12-CXCR4 pathway," Oncotarget 6, 11664–11675 (2015).
- 18. T. Schneider, C. Mawrin, C. Scherlach, M. Skalej, and R. Firsching, "Gliomas in Adults," Deutsches

Aerzteblatt Online 107, 799–807 (2010).

- Q. T. Ostrom, L. Bauchet, F. G. Davis, I. Deltour, J. L. Fisher, C. E. Langer, M. Pekmezci, J. A. Schwartzbaum, M. C. Turner, K. M. Walsh, M. R. Wrensch, and J. S. Barnholtz-Sloan, "The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review," Neuro-Oncology 16, 896–913 (2014).
- K. Urbańska, J. Sokołowska, M. Szmidt, and P. Sysa, "Review Glioblastoma multiforme an overview," Contemporary Oncology 18, 307–312 (2014).
- R. Stupp, W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M. J. B. Taphoorn, K. Belanger, A. A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J. G. Cairncross, E. Eisenhauer, and R. O. Mirimanoff, "Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma," N Engl J Med 352, 987–996 (2005).
- 22. R. Stupp, M. E. Hegi, W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. J. Taphoorn, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, A. Allgeier, B. Fisher, K. Belanger, P. Hau, A. A. Brandes, J. Gijtenbeek, C. Marosi, C. J. Vecht, K. Mokhtari, P. Wesseling, S. Villa, E. Eisenhauer, T. Gorlia, M. Weller, D. Lacombe, J. G. Cairncross, and R.-O. Mirimanoff, "Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial," The Lancet Oncology **10**, 459–466 (2009).
- Q. T. Ostrom, H. Gittleman, P. Farah, A. Ondracek, Y. Chen, Y. Wolinsky, N. E. Stroup, C. Kruchko, and J. S. Barnholtz-Sloan, "CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010," Neuro-Oncology 15, 1–56 (2013).
- 24. H. Ohgaki, "Epidemiology of Brain Tumors," in *Cancer Epidemiology*, M. Verma, ed., Methods in Molecular Biology (Humana Press, 2009), Vol. 472, pp. 323–342.
- 25. M. Sant, P. Minicozzi, S. Lagorio, T. Børge Johannesen, R. Marcos-Gragera, and S. Francisci, "Survival of European patients with central nervous system tumors," Int. J. Cancer **131**, 173–185 (2012).
- 26. M. L. Siker, M. Wang, K. Porter, D. F. Nelson, W. J. Curran, J. M. Michalski, L. Souhami, A. Chakravarti, W. K. A. Yung, J. DelRowe, C. T. Coughlin, and M. P. Mehta, "Age as an independent prognostic factor in patients with glioblastoma: a radiation therapy oncology group and American College of Surgeons National Cancer Data Base comparison," J Neurooncol 104, 351–356 (2011).
- 27. R. Batash, N. Asna, P. Schaffer, N. Francis, and M. Schaffer, "Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment; Recent Literature Review," Current Medicinal Chemistry **24**, 3002–3009 (2017).
- F. Hanif, K. Muzaffar, kahkashan Perveen, S. Malhi, and S. Simjee, "Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment," APJCP 18, (2017).
- K. W. Y. Chan, M. T. McMahon, Y. Kato, G. Liu, J. W. M. Bulte, Z. M. Bhujwalla, D. Artemov, and P. C. M. van Zijl, "Natural D-glucose as a biodegradable MRI contrast agent for detecting cancer," Magn Reson Med 68, 1764–1773 (2012).
- H. B. Na, J. H. Lee, K. An, Y. I. Park, M. Park, I. S. Lee, D.-H. Nam, S. T. Kim, S.-H. Kim, S.-W. Kim, K.-H. Lim, K.-S. Kim, S.-O. Kim, and T. Hyeon, "Development of a T1 Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging Using MnO Nanoparticles," Angew. Chem. Int. Ed. 46, 5397–5401 (2007).
- T. Nakamoto, W. Takahashi, A. Haga, S. Takahashi, S. Kiryu, K. Nawa, T. Ohta, S. Ozaki, Y. Nozawa, S. Tanaka, A. Mukasa, and K. Nakagawa, "Prediction of malignant glioma grades using contrast-enhanced T1-weighted and T2-weighted magnetic resonance images based on a radiomic analysis," Sci Rep 9, 1–12 (2019).
- 32. G. Widhalm, G. Minchev, A. Woehrer, M. Preusser, B. Kiesel, J. Furtner, A. Mert, A. Di Ieva, B. Tomanek, D. Prayer, C. Marosi, J. A. Hainfellner, E. Knosp, and S. Wolfsberger, "Strong 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence is a novel intraoperative marker for representative tissue samples in stereotactic brain tumor biopsies," Neurosurg Rev 35, 381–391 (2012).
- S. Eigenbrod, R. Trabold, D. Brucker, C. Erös, R. Egensperger, C. La Fougere, W. Göbel, A. Rühm, H. A. Kretzschmar, J. C. Tonn, J. Herms, A. Giese, and F. W. Kreth, "Molecular stereotactic biopsy

technique improves diagnostic accuracy and enables personalized treatment strategies in glioma patients," Acta Neurochir **156**, 1427–1440 (2014).

- D. Jain, M. C. Sharma, C. Sarkar, P. Deb, D. Gupta, and A. K. Mahapatra, "Correlation of diagnostic yield of stereotactic brain biopsy with number of biopsy bits and site of the lesion," Brain Tumor Pathol 23, 71–75 (2006).
- C. S. Jung, C. Foerch, A. Schanzer, A. Heck, K. H. Plate, V. Seifert, H. Steinmetz, A. Raabe, and M. Sitzer, "Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme," Brain 130, 3336–3341 (2007).
- 36. D. Dolmans, D. Fukumura, and R. K. Jain, "Photodynamic therapy for cancer," Nat Rev Cancer **3**, 380–387 (2003).
- M. Vermandel, M. Quidet, A.-S. Vignion-Dewalle, H.-A. Leroy, B. Leroux, S. Mordon, and N. Reyns, "Comparison of different treatment schemes in 5-ALA interstitial photodynamic therapy for highgrade glioma in a preclinical model: An MRI study," Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 25, 166–176 (2019).
- 38. C. Heckl, M. Aumiller, A. Rühm, R. Sroka, and H. Stepp, "Fluorescence and Treatment Light Monitoring for Interstitial Photodynamic Therapy," Photochem Photobiol **96**, 388–396 (2020).
- 39. H. Stepp, A. Rühm, R. Sroka, and W. Stummer, "Interstitial photodynamic therapy (iPDT) of brain tumours," in *17th International Photodynamic Association World Congress*, T. Hasan, ed. (Proc. SPIE, 2019), Vol. 11070.
- R. Sroka, N. Dominik, M. Eisel, A. Esipova, C. Freymüller, C. Heckl, G. Hennig, C. Homann, N. Hoehne, R. Kammerer, T. Kellerer, A. Lang, N. Markwardt, H. Pohla, T. Pongratz, C.-G. Schmedt, H. Stepp, S. Ströbl, K. Ulaganathan, W. Zimmermann, and A. Ruehm, "Research and developments of laser assisted methods for translation into clinical application," Front. Optoelectron. 10, 239–254 (2017).
- 41. Z. Malik, "Fundamentals of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and diagnosis: An overview," Translational Biophotonics **2**, 1–6 (2020).
- 42. A. P. Castano, T. N. Demidova, and M. R. Hamblin, "Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization," Photodiagnosis and Photodynamic Therapy **1**, 279–293 (2004).
- 43. Z. Malik, "Fundamentals of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and diagnosis: An overview," Translational Biophotonics (2020).
- 44. K. Mahmoudi, K. L. Garvey, A. Bouras, G. Cramer, H. Stepp, J. G. Jesu Raj, D. Bozec, T. M. Busch, and C. G. Hadjipanayis, "5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of high-grade gliomas," J Neurooncol **141**, 595–607 (2019).
- A. P. Castano, T. N. Demidova, and M. R. Hamblin, "Mechanisms in photodynamic therapy: part two—cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death," Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2, 1–23 (2005).
- 46. A.-A. Yassine, L. Lilge, and V. Betz, "Optimizing interstitial photodynamic therapy with custom cylindrical diffusers," J. Biophotonics **12**, 1–15 (2019).
- A. Johansson, H. Stepp, T. Beck, W. Beyer, T. Pongratz, R. Sroka, T. Meinel, W. Stummer, F.-W. Kreth, J.-C. Tonn, and R. Baumgartner, "ALA-mediated fluorescence-guided resection (FGR) and PDT of glioma," in D. H. Kessel, ed. (Proc. SPIE, 2009), Vol. 7380, pp. 1–8.
- N. Cheshire, S. M. Elias, B. Keagy, R. Kolvenbach, A. L. Leahy, W. Marston, F. Pannier-Fischer, E. Rabe, and G. A. Spitz, "Powered Phlebectomy (TriVexTM) in Treatment of Varicose Veins," Annals of Vascular Surgery 16, 488–494 (2002).
- 49. W. Hach and V. Hach-Wunderle, Die Rezirkulationskreise der primären Varikose: Pathophysiologische Grundlagen zur chirurgischen Therapie (Springer Berlin Heidelberg, 1994).
- 50. M. Jugenheimer, "Primäre Varikosis," Der Chirurg 75, 241–247 (2004).
- C.-G. Schmedt, R. Sroka, S. Steckmeier, O. A. Meissner, G. Babaryka, K. Hunger, V. Ruppert, M. Sadeghi-Azandaryani, and B. M. Steckmeier, "Investigation on Radiofrequency and Laser (980nm)
Effects after Endoluminal Treatment of Saphenous Vein Insufficiency in an Ex-vivo Model," European Journal of Vascular and Endovascular Surgery **32**, 318–325 (2006).

- 52. C.-G. Schmedt, R. Blagova, N. Karimi-Poor, C. Burgmeier, S. Steckmeier, T. Beck, V. Hecht, R. Meier, M. Sadeghi-Azandaryani, B. Steckmeier, and R. Sroka, "Update of endovenous laser therapy and the latest application studies," Medical Laser Application **25**, 34–43 (2010).
- L. Navarro, R. J. Min, and C. Boné, "Endovenous Laser: A New Minimally Invasive Method of Treatment for Varicose Veins–Preliminary Observations Using an 810 nm Diode Laser," Dermatologic Surgery 27, 117–122 (2001).
- 54. W. S. J. Malskat, A. A. Poluektova, C. W. M. van der Geld, H. A. M. Neumann, R. A. Weiss, C. M. A. Bruijninckx, and M. J. C. van Gemert, "Endovenous laser ablation (EVLA): a review of mechanisms, modeling outcomes, and issues for debate," Lasers Med Sci 29, 393–403 (2014).
- 55. W. S. J. Malskat, M. A. L. Stokbroekx, C. W. M. van der Geld, T. E. C. Nijsten, and R. R. van den Bos, "Temperature profiles of 980- and 1,470-nm endovenous laser ablation, endovenous radiofrequency ablation and endovenous steam ablation," Lasers Med Sci 29, 423–429 (2014).
- 56. M. Heger, R. F. van Golen, M. Broekgaarden, R. R. van den Bos, H. A. M. Neumann, T. M. van Gulik, and M. J. C. van Gemert, "Endovascular laser-tissue interactions and biological responses in relation to endovenous laser therapy," Lasers Med Sci 29, 405–422 (2014).
- R. Sroka, C. Burgmeier, O. Meissner, K. Hunger, G. Barbaryka, W. Beyer, T. Beck, B. Steckmeier, and C. Schmedt, "Ex-vivo investigations on endoluminal vein treatment procedures," in *Photonic Therapeutics and Diagnostics III*, N. Kollias, B. Choi, H. Zeng, R. S. Malek, B. J. Wong, J. F. R. Ilgner, K. W. Gregory, G. J. Tearney, H. Hirschberg, and S. J. Madsen, eds. (Proc. SPIE, 2007), Vol. 6424, pp. 1– 6.
- 58. R. Sroka, "The ox-foot-model for investigating endoluminal thermal treatment modalities of varicosis vein diseases," ALTEX **29**, 403–410 (2012).
- 59. R. Sroka, K. Weick, M. Sadeghi-Azandaryani, B. Steckmeier, and C.-G. Schmedt, "Endovenous laser therapy application studies and latest investigations," J. Biophoton. **3**, 269–276 (2010).
- R. R. van den Bos, M. A. Kockaert, H. A. M. Neumann, and T. Nijsten, "Technical Review of Endovenous Laser Therapy for Varicose Veins," European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 35, 88–95 (2008).
- 61. L. S. Kabnick, "Outcome of different endovenous laser wavelengths for great saphenous vein ablation," Journal of Vascular Surgery **43**, 88–94 (2006).
- 62. T. M. Proebstle, T. Moehler, D. Gül, and S. Herdemann, "Endovenous Treatment of the Great Saphenous Vein Using a 1,320 nm Nd:YAG Laser Causes Fewer Side Effects than Using a 940 nm Diode Laser," Dermatologic Surgery **31**, 1678–1684 (2005).
- 63. C. Schmedt, S. Diki, A. Setia, M. Marius, S. Demhasaj, R. Sroka, and T. Schmitz-Rixen, "1 Year results of endovenous laser therapy with 1940 nm laser; longer wavelength and lesser energy density (level 2 study)," European Journal of Vascular & Endovascular Surgery **58**, 768 (2019).
- 64. R. A. Weiss, "Comparison of Endovenous Radiofrequency Versus 810 nm Diode Laser Occlusion of Large Veins in an Animal Model," Dermatol Surg **28**, 56–61 (2002).
- R. Sroka, T. Pongratz, K. Siegrist, C. Burgmeier, H.-D. Barth, and C.-G. Schmedt, "Endovenous Laser Application: Strategies to improve endoluminal energy application," Phlebologie 42, 121–129 (2013).
- R. Sroka, M. Hemmerich, T. Pongratz, K. Siegrist, J. Brons, S. Linden, R. Meier, and C.-G. Schmedt, "Endovenous Laser Application: Possibilities of online monitoring," Phlebologie 42, 131–138 (2013).
- T. M. Proebstle, H. A. Lehr, A. Kargl, C. Espinola-Klein, W. Rother, S. Bethge, and J. Knop, "Endovenous treatment of the greater saphenous vein with a 940-nm diode laser: Thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser-generated steam bubbles," Journal of Vascular Surgery 35, 729–736 (2002).
- C. A. Morton, R. -M. Szeimies, N. Basset-Seguin, P. Calzavara-Pinton, Y. Gilaberte, M. Hædersdal,
 G. F. L. Hofbauer, R. E. Hunger, S. Karrer, S. Piaserico, C. Ulrich, A. -M. Wennberg, and L. R.

Braathen, "European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications – actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas," J Eur Acad Dermatol Venereol **33**, 2225–2238 (2019).

- L. E. Rhodes, M. de Rie, Y. Enström, R. Groves, T. Morken, V. Goulden, G. A. E. Wong, J.-J. Grob, S. Varma, and P. Wolf, "Photodynamic Therapy Using Topical Methyl Aminolevulinate vs Surgeryfor Nodular Basal Cell Carcinoma: Results of a Multicenter Randomized Prospective Trial," Arch Dermatol 140, 17–23 (2004).
- B. D. Wilson, "Photodynamic Therapy for the Treatment of Basal Cell Carcinoma," Arch Dermatol 128, 1597–1601 (1992).
- T. Kossida, D. Rigopoulos, A. Katsambas, and R. R. Anderson, "Optimal tattoo removal in a single laser session based on the method of repeated exposures," Journal of the American Academy of Dermatology 66, 271–277 (2012).
- 72. M. Kupermanbeade, V. J. Levine, and R. Ashinoff, "Laser Removal of Tattoos," American Journal of Clinical Dermatology **2**, 21–25 (2001).
- 73. A. Hohnholz, K. Rettschlag, P. A. Taschner, M. Desens, and L. Overmeyer, *Handbook of Laser Microand Nano-Engineering* (Springer, Cham, 2019).
- C. W. Barnard and J. W. Y. Lit, "Single-mode fiber microlens with controllable spot size," Appl. Opt. 30, 1958–1962 (1991).
- 75. D. Heifer, M. Frenz, V. Romano, and H. P. Weber, "Fibre-end micro-lens system for endoscopic erbium-laser surgery applications," Appl. Phys. B 58, 309–315 (1994).
- 76. T. J. Beck, F. W. Kreth, W. Beyer, J. H. Mehrkens, A. Obermeier, H. Stepp, W. Stummer, and R. Baumgartner, "Interstitial photodynamic therapy of nonresectable malignant glioma recurrences using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX," Lasers Surg. Med. 39, 386–393 (2007).
- 77. W. Stummer, T. Beck, W. Beyer, J. H. Mehrkens, A. Obermeier, N. Etminan, H. Stepp, J.-C. Tonn, R. Baumgartner, J. Herms, and F. W. Kreth, "Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: case report," J Neurooncol 87, 103–109 (2008).
- T. I. Sogolova and M. I. Demina, "Temperature dependence of the mechanical properties of polymers of different chemical structure in the temperature range from 4.2 to 300K," Polymer Mechanics 13, 333–337 (1978).
- 79. E. U. Şimşek, B. Şimşek, and B. Ortaç, "CO2 laser polishing of conical shaped optical fiber deflectors," Appl. Phys. B **123**, 176–184 (2017).
- M. Domke, J. Gratt, and R. Sroka, "Fabrication of homogeneously emitting optical fiber diffusors using fs-laser ablation," in *Frontiers in Ultrafast Optics: Biomedical, Scientific, and Industrial Applications XVI*, A. Heisterkamp, P. R. Herman, M. Meunier, and S. Nolte, eds. (Proc. SPIE, 2016), Vol. 9740, pp. 97400O-1–10.
- 81. T. H. Nguyen, Y. Rhee, J. Ahn, and H. W. Kang, "Circumferential irradiation for interstitial coagulation of urethral stricture," Opt. Express **23**, 20829–20840 (2015).
- H. W. Kang, J. Kim, and J. Oh, "Enhanced photocoagulation with catheter-based diffusing optical device," J. Biomed. Opt 17, 118001-1–9 (2012).
- M. A. Kosoglu, R. L. Hood, J. H. Rossmeisl, D. C. Grant, Y. Xu, J. L. Robertson, M. N. Rylander, and C. G. Rylander, "Fiberoptic microneedles: Novel optical diffusers for interstitial delivery of therapeutic light," Lasers Surg. Med. 43, 1008–1014 (2011).
- H. Varel, D. Ashkenasi, A. Rosenfeld, M. Wähmer, and E. E. B. Campbell, "Micromachining of quartz with ultrashort laser pulses," Applied Physics A: Materials Science & Processing 65, 367–373 (1997).
- W. Feng, K. Reifsnider, G. Sendeckyj, T. Chiao, W. Johnson, G. Rodericks, W. Stinchcomb, L. de Vore, M. Rosensaft, and G. Marom, "Evaluation of Bending Test Methods for Composite Materials," J. Compos. Technol. Res. 7, 12–16 (1985).

- 86. V. V. Volkov, V. B. Loshchenov, V. I. Konov, and V. V. Kononenko, "Fibreoptic diffuse-light irradiators of biological tissues," Quantum Electron. **40**, 746–750 (2010).
- 87. J. Köcher, V. Knappe, and M. Schwagmeier, "Internal structuring of silica glass fibers: Requirements for scattered light applicators for the usability in medicine," Photonics & Lasers in Medicine **5**, 57–67 (2016).
- 88. D. Ashkenasi, A. Rosenfeld, H. Varel, M. Wähmer, and E. E. B. Campbell, "Laser processing of sapphire with picosecond and sub-picosecond pulses," Applied Surface Science **120**, 65–80 (1997).
- D. Ashkenasi, A. Rosenfeld, S. B. Spaniol, and A. Terenji, "Ultrashort laser pulse processing of wave guides for medical applications," in *Commercial and Biomedical Applications of Ultrafast Lasers III*, J. Neev, A. Ostendorf, and C. B. Schaffer, eds. (Proc. SPIE, 2003), Vol. 4978, pp. 180–187.
- 90. E. Millan and O. Grard, Nouvelles techniques de peinture sur verre (Dessaie et Tolra, 1986).
- 91. A. Ovsianikov, S. Schlie, A. Ngezahayo, A. Haverich, and B. N. Chichkov, "Two-photon polymerization technique for microfabrication of CAD-designed 3D scaffolds from commercially available photosensitive materials," J Tissue Eng Regen Med **1**, 443–449 (2007).
- 92. S. Maruo, O. Nakamura, and S. Kawata, "Three-dimensional microfabrication with two-photon-absorbed photopolymerization," Opt. Lett. **22**, 132–134 (1997).
- V. R. Bhardwaj, E. Simova, P. B. Corkum, D. M. Rayner, C. Hnatovsky, R. S. Taylor, B. Schreder, M. Kluge, and J. Zimmer, "Femtosecond laser-induced refractive index modification in multicomponent glasses," Journal of Applied Physics 97, 083102-1–9 (2005).
- 94. D. Ehrt, T. Kittel, M. Will, S. Nolte, and A. Tünnermann, "Femtosecond-laser-writing in various glasses," Journal of Non-Crystalline Solids **345–346**, 332–337 (2004).
- 95. W. Demtröder, *Experimentalphysik 2 Elektrizität Und Optik*, 6th ed., Springer-Lehrbuch No. 2 (Springer Berlin Heidelberg, 2013).
- F. Kotz, K. Arnold, W. Bauer, D. Schild, N. Keller, K. Sachsenheimer, T. M. Nargang, C. Richter, D. Helmer, and B. E. Rapp, "Three-dimensional printing of transparent fused silica glass," Nature 544, 337–339 (2017).
- K. Sugioka, M. Meunier, and A. Piqué, eds., *Laser Precision Microfabrication*, Springer Series in Materials Science No. 135 (Springer, 2010).
- 98. J. Bliedtner, H. Müller, and A. Barz, *Lasermaterialbearbeitung: Grundlagen Verfahren Anwendungen Beispiele; mit 110 Tabellen* (Fachbuchverl. Leipzig im Carl-Hanser-Verl, 2013).
- A. V. Ravi Kumar, G. Padmaja, P. Radhakrishnan, V. P. N. Nampoori, and C. P. G. Vallabhan, "Evaluation of laser ablation threshold in polymer samples using pulsed photoacoustic technique," Pramana - J Phys 37, 345–351 (1991).
- B. Chimier, O. Utéza, N. Sanner, M. Sentis, T. Itina, P. Lassonde, F. Légaré, F. Vidal, and J. C. Kieffer, "Damage and ablation thresholds of fused-silica in femtosecond regime," Phys. Rev. B 84, 094104-1–10 (2011).
- 101. J. Shamir, "Cylindrical lens systems described by operator algebra," Appl. Opt. 18, 4195–4202 (1979).
- A. M. Streltsov and N. F. Borrelli, "Study of femtosecond-laser-written waveguides in glasses," J. Opt. Soc. Am. B 19, 2496–2504 (2002).
- 103. J. W. Chan, T. Huser, S. Risbud, and D. M. Krol, "Structural changes in fused silica after exposure to focused femtosecond laser pulses," Opt. Lett. **26**, 1726–1728 (2001).
- 104. S. Vukelić, P. Kongsuwan, S. Ryu, and Y. L. Yao, "Ultrafast Laser Induced Structural Modification of Fused Silica—Part II: Spatially Resolved and Decomposed Raman Spectral Analysis," Journal of Manufacturing Science and Engineering 132, 061013-1–9 (2010).
- 105. M. Kerker, *The Scattering of Light and Other Electromagnetic Radiation*, Physical Chemistry No. 16 (Acad. Press, 1969).
- 106. H. C. van de Hulst, Light Scattering by Small Particles (Dover Publications, 1981).
- 107. C. F. Bohren and D. R. Huffman, *Absorption and Scattering of Light by Small Particles*, 1st ed. (Wiley, 1998).
- 108. D. L. Liao and B. Q. Liao, "Shape, size and photocatalytic activity control of TiO2 nanoparticles with

surfactants," Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry 187, 363-369 (2007).

- 109. R. M. Drake and J. E. Gordon, "Mie scattering," American Journal of Physics 53, 955–962 (1985).
- 110. T. Wriedt, "Mie Theory: A Review," in *The Mie Theory*, W. Hergert and T. Wriedt, eds., Springer Series in Optical Sciences (Springer Berlin Heidelberg, 2012), Vol. 169, pp. 53–71.
- 111. S. L. Jacques, "Optical properties of biological tissues: a review," Phys. Med. Biol. 58, 37-61 (2013).
- G. M. Hale and M. R. Querry, "Optical Constants of Water in the 200-nm to 200-μm Wavelength Region," Appl. Opt. 12, 555–563 (1973).
- 113. F. P. Bolin, L. E. Preuss, R. C. Taylor, and R. J. Ference, "Refractive index of some mammalian tissues using a fiber optic cladding method," Appl. Opt. 28, 2297–2303 (1989).
- 114. F. Duck, *Physical Properties of Tissues A Comprehensive Reference Book*, 1st ed. (Academic Press, 1990).
- S. A. Prahl, "A Monte Carlo model of light propagation in tissue," in G. J. Mueller, D. H. Sliney, and R. F. Potter, eds. (Proc. SPIE, 1989), Vol. 103050, pp. 1–10.
- A. Einstein, "Über einen die Erzeugung und Verwandlung des Lichtes betreffenden heuristischen Gesichtspunkt," Ann. Phys. 322, 132–148 (1905).
- H. Hertz, "Ueber einen Einfluss des ultravioletten Lichtes auf die electrische Entladung," Ann. Phys. Chem. 267, 983–1000 (1887).
- K. T. Compton and J. M. Benade, "The Nature of the Collisions of Electrons with Gas Molecules," Phys. Rev. 8, 449–464 (1916).
- F. H. Lohman, "The mathematical combination of Lambert's law and Beer's law," J. Chem. Educ. 32, 155–158 (1955).
- J. H. Lambert, Lamberts Photometrie: Photometria, Sive De Mensura et Gradibus Luminus, Colorum et Umbrae (W. Engelmann, 1892), Vol. 6.
- 121. J. L. Sandell and T. C. Zhu, "A review of in-vivo optical properties of human tissues and its impact on PDT," J. Biophoton. 4, 773–787 (2011).
- 122. L. M. Vesselov, W. Whittington, and L. Lilge, "Performance evaluation of cylindrical fiber optic light diffusers for biomedical applications," Lasers Surg. Med. **34**, 348–351 (2004).
- 123. L. Vesselov, W. Whittington, and L. Lilge, "Design and performance of thin cylindrical diffusers created in Ge-doped multimode optical fibers," Appl. Opt. 44, 2754–2758 (2005).
- 124. S. Ströbl, M. Domke, T. Trebst, and R. Sroka, "Comparison of imaging and non-imaging based methods to determine the radiation profile of fiber diffusers for photodynamic therapy," in *Optical Fibers and Sensors for Medical Diagnostics and Treatment Applications XIX*, I. Gannot, ed. (Proc. SPIE, 2019), Vol. 1087216.
- 125. P. M. Ripley, T. N. Mills, and J. A. S. Brookes, "Measurement of the Emission Profiles of Cylindrical Light Diffusers Using a Video Technique," Lasers Med Sci 14, 67–72 (1999).
- W. Small, P. R. Buckley, T. S. Wilson, J. M. Loge, K. D. Maitland, and D. J. Maitland, "Fabrication and characterization of cylindrical light diffusers comprised of shape memory polymer," J. Biomed. Opt. 13, 024018-1–7 (2008).
- 127. A. Pitzschke, J. Bertholet, B. Lovisa, M. Zellweger, and G. Wagnières, "Determination of the radiance of cylindrical light diffusers: design of a one-axis charge-coupled device camera-based goniometer setup," J. Biomed. Opt 22, 035004-1–9 (2017).
- 128. L. M. Vesselov, W. Whittington, and L. Lilge, "Performance evaluation of cylindrical fiber optic light diffusers for biomedical applications," Lasers Surg. Med. **34**, 348–351 (2004).
- 129. A. Knappe, W. Beyer, R. Riesenberg, P. Schneede, E. Unsöld, and G. Valet, "Computergesteuerte Laserbestrahlungseinheit für Untersuchungen lichtinduzierter Prozesse an Zellkulturen - Computerassisted Laser Irradiation Unit for the Investigation of Light-Induced Processes in Cell Cultures," Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering 40, 272–275 (1995).
- 130. F. Plag, I. Kröger, T. Fey, F. Witt, and S. Winter, "Angular-dependent spectral responsivity-Traceable measurements on optical losses in PV devices," Prog Photovolt Res Appl **26**, 565–578 (2018).
- C. Dupont, S. Mordon, P. Deleporte, N. Reyns, and M. Vermandel, "A novel device for intraoperative photodynamic therapy dedicated to glioblastoma treatment," Future Oncology 13, 2441–2454

(2017).

- 132. A. C. Li, Y. H. Ong, A. Dimofte, T. M. Busch, and T. C. Zhu, "Method to determine tissue optical properties in anal canal during photodynamic therapy," in *Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XXIX*, D. H. Kessel and T. Hasan, eds. (Proc. SPIE, 2020), Vol. 11220, pp. 31–37.
- 133. Erläuterungen zu DIN 1045-1. (Beuth, 2010).
- 134. W. W. Seidel, B. Thoden, and F. Hahn, *Werkstofftechnik: Werkstoffe, Eigenschaften, Prüfung, Anwendung; mit zahlreichen Tabellen, Beispielen, Übungen und Testaufgaben*, 7th ed., Lernbücher der Technik (Hanser, 2007).
- 135. H. Schulze and S. Röbert, eds., Systematische Baustofflehre. Bd. 1: Grundlagen: mit 10 Bildtafeln(Erzeugnisbilder), 11 Kurzcharakteristiken, 8 Gefügebilder und 80 Tabellen, 6th ed. (Verlag für Bauwesen, 1988).
- 136. S. T. Gulati, J. Westbrook, S. Carley, H. Vepakomma, and T. Ono, "Two Point Bending of Thin Glass Substrate," SID Symposium Digest of Technical Papers **42**, 652–654 (2011).
- 137. A. Kopecky and R. Schamschula, "Die Werkstoffprüfung," in *Mechanische Technologie* (Springer Vienna, 1961), pp. 147–180.
- 138. W. S. Pegau, D. Gray, and J. R. V. Zaneveld, "Absorption and attenuation of visible and near-infrared light in water: dependence on temperature and salinity," Appl. Opt. **36**, 6035–6046 (1997).
- 139. P. I. Andrianow, "Die Wärmekapazität des gebundenen Wassers und des Bodens," Kolloid-Zeitschrift **78**, 107–108 (1937).
- 140. W. A. Stein, "Gleichungen für die dynamische Viskosität und die Wärmeleitfähigkeit von reinem fluidem Wasser," Wärme- und Stoffübertragung **2**, 210–221 (1969).
- 141. H. Horvath, "Light absorption in the atmosphere," in *Light Scattering Reviews 10*, 1st ed., Springer Praxis Books (Springer Berlin Heidelberg, 2016), Vol. 10, pp. 235–289.
- 142. J. Hilsenrath, Tables of Thermal Properties of Gases: Comprising Tables of Thermodynamic and Transport Properties of Air, Argon, Carbon Dioxide, Carbon Monoxide, Hydrogen, Nitrogen, Oxygen, and Steam, Circular of the National Bureau of Standards (U.S. Department of Commerce, National Bureau of Standards, 1955).
- 143. J. J. Crochet, S. C. Gnyawali, Y. Chen, E. C. Lemley, L. V. Wang, and W. R. Chen, "Temperature distribution in selective laser-tissue interaction," J. Biomed. Opt. **11**, 034031-1–10 (2006).
- 144. A. L. McKenzie, "Physics of thermal processes in laser-tissue interaction," Phys. Med. Biol. **35**, 1175–1210 (1990).
- M. Motamedi, S. Rastegar, G. LeCarpentier, and A. J. Welch, "Light and temperature distribution in laser irradiated tissue: the influence of anisotropic scattering and refractive index," Appl. Opt. 28, 2230–2237 (1989).
- 146. S. Parker, "Laser-tissue interaction," Br Dent J 202, 73–81 (2007).
- 147. Verordnung (EU) 2017/745, Verordnung (EU) 2017/745 Des Europäischen Parlaments Und Des Rates Vom 5. April 2017 Über Medizinprodukte, Zur Änderung Der Richtlinie 2001/83/EG, Der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 Und Der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 Und Zur Aufhebung Der Richtlinien 90/385/EWG Und 93/42/EWG Des Rates (2017).
- 148. J. Kepler, Ad vitellionem paralipomena quibus astronomiae pars optica traditvr.: R.P. Ioannis Terrentii e Societaet Jesu Epistolium Ex Regno Sinarum Ad Mathematicos Europaeos Missum (Selbstverl. Sommer, 1604).

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg besonders geprägt haben und die allesamt maßgeblich am Gelingen meines Promotionsvorhabens beteiligt waren.

Insbesondere möchte ich meinem Doktorvater Ronald Sroka danken. Fachliche Diskussionen in der Altstadt von Heraklion, Philosophieren bei einem kühlen Bier im strömenden Regen von Shanghai, oder eine After-Work Skitour in Garmisch. Auf deine langjährige Unterstützung werde ich stets mit Freude zurück blicken und hoffe, dass der Kontakt auch in Zukunft erhalten bleibt. Daher an dieser Stelle ein herzliches Danke!

Ein besonderer Dank geht an die LFL-Doktoranden Max Eisel, Christian Heckl, Max Aumiller und Christian Freymüller. Die Zusammenarbeit war hervorragend und gemeinsam hatten wir bei der Organisation von diversen Hüttenseminaren, Vortragsveranstaltungen und der Kochel-Konferenz eine tolle Zeit. Ich konnte dabei jederzeit auf jeden von euch zählen. Dafür ein großes Dankeschön!

Bei Max Eisel muss ich mich besonders bedanken, da er durch die Betreuung meiner Bachelorund Masterarbeit den Grundstein meiner wissenschaftlichen Laufbahn gelegt hat und seitdem ein langjähriger Freund ist. Darüber hinaus danke ich Christian Heckl. Vor allem während meiner Zeit in Dornbirn habe ich mich auf die stundenlangen Telefonate mit dir gefreut und es hat mir Spaß gemacht sowohl fachlich als auch private Diskussionen mit dir zu führen. Besonders freut mich, dass der Kontakt auch jetzt am Ende meiner Promotion noch besteht und ich hoffe, dass dieser auch in Zukunft aufrecht erhalten bleibt!

Und schlussendlich bedanke ich mich natürlich bei allen anderen Mitarbeitern, Masteranden, Bacheloranden und Praktikanten des Laser-Forschungslabor für die Unterstützung und die Mithilfe bei meiner Promotion.

Durch mein Promotionsvorhaben bekam ich die Chance 2.5 Jahre an die Fachhochschule Vorarlberg nach Dornbirn ins Ländle zu ziehen. Für die fachliche Unterstützung im Rahmen meiner Promotion möchte ich besonders meinem Betreuer Matthias Domke danken. Neben meiner Entwicklung im Bereich der Lasermaterialbearbeitung konnte ich auch im Fachbereich der Alpinistik in meiner Zeit in Dornbirn starke Fortschritte erzielen. Dabei bedanke ich mich bei meinen Kletterkollegen für die wöchentlichen/täglichen Ausflüge an die Kletterwand.

Besonders bedanken muss ich mich aber bei meinem Kollegen Stefan Partel. Mit dir habe ich die meisten Skitouren innerhalb einer Saison geschafft und die morgendlichen Touren auf das Hochälpele werde ich niemals vergessen. Auch deine Freude am Grillen werde ich vermissen. Trotzdem freue ich mich schon auf die nächste gemeinsame Skitour, die wir hoffentlich bald wieder in Angriff nehmen können.

Auch bei allen weiteren Kollegen des Forschungszentrums Mikrotechnik bedanke ich mich für die wunderbare und unvergessliche Zeit, die ich mit euch verbringen durfte. Danke!

Seit dem Beginn meines Studiums hat mich eine Freundschaft besonders geprägt. Gemeinsame stundenlange Diskussionen im Englischen Garten, Kopfzerbrechen über Übungsblättern der Mathematik, der Kampf in den Kletterrouten, 200 km Wanderung durch Grönland, "Fern Prost"-Teams Event, usw. Ich hoffe, dass wir in Zukunft noch vieles gemeinsam erleben und in das ein oder andere Abenteuer aufbrechen. Vielen Dank für alle fachlichen und oftmals sehr unfachlichen Diskussionen, Adrian!

Zu guter Letzt ergeht ein großer Dank an meine Familie, die mich auf meinem gesamten Lebensweg immer tatkräftig unterstützt hat und mich bei allem was ich gemacht habe stets bestärkt hat. Besonders dankbar bin ich für die tagtägliche Unterstützung meiner Frau Ann-Kathrin. Für die gemeinsame Zeit danke ich dir und freue mich auf die Abenteuer, die wir in Zukunft noch gemeinsam erleben werden.

LEBENSLAUF

PERSÖNLICHE DATEN

| Name: | Ströbl, Stephan |
|-----------------------|-----------------------|
| Geburtsdatum und Ort: | 23.01.1994 in München |

BERUFSERFAHRUNG

| 09/2020 – heute | Sachverständiger bei TÜV SÜD Industrie Service GmbH, Mün- chen, Deutschland |
|-------------------|--|
| 01/2020 - 08/2020 | R&D Assistent bei Prospective Instruments LK OG, Dornbirn, Österreich |
| 02/2018 - 05/2021 | Promotion (Dr. rer. biol. hum.) am Laser-Forschungslabor im LIFE-Zentrum der Urologischen Klinik, Klinikum der Universität München in Kooperation mit der FH Vorarlberg, Dornbirn, Ös- terreich ("Untersuchungen zu optischen Glasfaserdiffusoren für medizinische Anwendungen") |
| 10/2016 - 09/2017 | Masterarbeit am Laser-Forschungslabor, Klinikum der Universität München ("Investigations on Ho:YAG laser lithotripsy") |
| 10/2015 | Praktikum bei TÜV Süd Industrie Service GmbH, München, Deutschland |
| 04/2015-07/2015 | Bachelorarbeit am Laser-Forschungslabor, Klinikum der Univer- sität München ("Fluoreszenzbasierte Temperaturmessungen") |

SCHULE & STUDIUM

| 04/2016 - 09/2017 | Master of Science (1.5) Master Physik LMU München |
|-------------------|--|
| 02/2014 - 07/2014 | Auslandssemester Bachelor Physik University of Auckland, Neuseeland |
| 10/2012 - 03/2016 | Bachelor of Science (2.2) Bachelor Physik LMU München |
| 09/2000 - 07/2012 | Grundschule und Gymnasium Allgemeine Hochschulreife (1.4) in Schwandorf |

WISSENSCHAFTLICHE LEHRE

Betreuung wissenschaftlicher Arbeiten

Masterarbeiten:

Felix Wäger (Fachhochschule Vorarlberg, Master Mechatronik, Abgabe: 09.09.2019) "Untersuchungen zur mechanischen Stabilität von laserbearbeiteten Glasfasern"

Fabian Biechl (Hochschule München, Angewandte Naturwissenschaften und Physikalische Technik, Abgabe: 2019) "Untersuchung der Emissions- und Detektionscharakteristik zylindrischer Lichtapplikatoren"

Beat Abelein (Fachhochschule Vorarlberg, Master Mechatronik, Abgabe: 15.08.2020) "Characterisation and Manufacturing of Glass Fibre Diffuser with Ultrashort Pulse Laser"

Bachelorarbeiten:

Kevin Scharl (Ludwig-Maximilians-Universität, Fakultät für Physik, Abgabe: 20.07.2017) "Untersuchung von Ho:YAG-Laser-induzierten Kavitationsblasen"

Yik Long Li (Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Engineering Physics, Abgabe: 25.09.2017) "Investigations for DPM-Er:YAG Lasers application in Medicine"

Sonstige Aktivitäten

| 06/2020 | Vortragender in der Vorlesungsreihe "Interdisziplinäre Integra- tion 2" (FHV) über Laser in der Medizin. |
|---------------|---|
| 02/2020 | Gründungsmitglied der DGLM e.V. Next Generation |
| 09/2019 | Organisator des Sommer-Seminars des LIFE-Zentrums (3-tägiges Labor Off-Site), Lindauer Hütte, Österreich |
| 07/2018 | Organisator des Sommer-Seminars des LIFE-Zentrums (3-tägiges Labor Off-Site), Walchensee, Deutschland |
| 04/2018 | Forschungs- und Lehraufenthalt am Dermatologischen Kranken- haus Shanghai, China |
| Halbjährlich: | Vortragender in der Vorlesungsreihe "Physikalische und biomole- kulare Methoden in der medizinischen Forschung" über die <i>Grund-</i> <i>lagen der Laserphysik</i> . |

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Untersuchungen zu optischen Glasfaserdiffusoren für medizinische Anwendungen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.05.2021 Ort, Datum Stephan Ströbl Unterschrift Doktorand

75