

# 17 Laser

Literatur zu diesem Kapitel:

- Anthony E. Siegman: Lasers. University Science Books.
- Dieter Meschede: Optik, Licht und Laser. Teubner.
- F.K. Kneubühl, M.W. Sigrist: Laser. Teubner.
- M.H. Niemz, Laser-Tissue Interactions, Springer.
- Dössel, Bildgebende Verfahren in der Medizin, Kap. 11
- Bille, Schlegel (Hrsg.), Medizinische Physik, Band 3:
- Wang, Wu. Biomedical Optics. Wiley.

## 17.1 Laser: Grundlagen

Der erste Laser wurde 1960 von Theodore H. Maiman implementiert. Praktisch unmittelbar danach wurden Laser auch in der Medizin eingesetzt. Ihr Nutzen liegt vor allem in der speziellen Art von Strahlung, die sie erzeugen. Diese kann sowohl in der Diagnostik wie auch in der Therapie genutzt werden.

### 17.1.1 Eigenschaften von Laserlicht

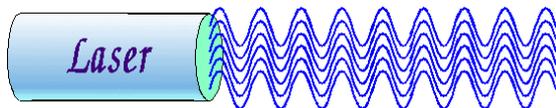


Abbildung 17.1: Laser als kohärente Lichtquelle.

Der wichtigste Unterschied zwischen Laserlicht und Licht aus konventionellen Lichtquellen ist, dass ein Laser kohärentes Licht erzeugt. Dies bedeutet, dass zwischen den einzelnen Teilen des Lichtfeldes feste Phasenbeziehungen bestehen. Insbesondere die räumliche Kohärenz ist wichtig für Anwendungen in der Medizin: sie erlaubt es einem, Laserlicht auf sehr kleine Strahldurchmesser (im Bereich von wenigen optischen Wellenlängen) zu fokussieren und damit hohe Intensitäten zu erreichen.

Eine 100 Watt Birne produziert ca. 10 Watt optische Leistung, d.h. die Lichtausbeute ist ca. 10%. Die Energie einer Birne verteilt sich über  $4\pi$ . Im Abstand von 1 m ist die Intensität einer 100 Watt Birne

$$I_G = \frac{\text{Leistung}}{\text{Fläche}} = \frac{P}{A} = \frac{10 \text{ W}}{4\pi \text{ m}^2} \approx 0,8 \frac{\text{W}}{\text{m}^2}.$$

Im Fall eines Laserstrahls ist die Leistung von 10 Watt auf 1 mm Radius, d.h. auf eine Fläche von

$$F = \pi 10^{-6} \text{ m}^2$$

verteilt. Die Intensität ist dann:

$$I_{LS} = \frac{P}{A} = \frac{10 \text{ W}}{\pi 10^{-6} \text{ m}^2} \approx 3 \cdot 10^6 \frac{\text{W}}{\text{m}^2},$$

d.h.  $10^6$  mal größer als bei einer Birne. Wird der Strahl fokussiert, so steigt die Intensität nochmals um etwa sechs Größenordnungen. Bei einem 1 mW Laser (Pointer) ist die Intensität immer noch  $380 \text{ W/m}^2$ , d.h. 400 mal größer als bei einer Birne.

Die zeitliche Kohärenz kann ausgenutzt werden, um entweder sehr monochromatisches Licht zu erzeugen (interessant vor allem für diagnostische Anwendungen), oder um sehr kurze Pulse zu erzeugen. Diese erlauben einerseits eine hohe Zeitauflösung (z.B. für die Diagnostik), bieten aber auch wieder die Möglichkeit, sehr hohe Intensitäten zu erreichen.

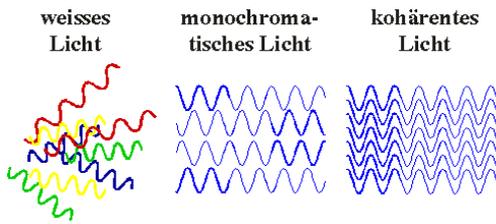


Abbildung 17.2: Kohärenz von Licht.

### 17.1.2 Interferenz

Die wichtigste Eigenschaft von Laserlicht ist seine Kohärenz, also eine feste Phasenbeziehung des elektromagnetischen Feldes zwischen unterschiedlichen Orten und Zeiten. Diese zeigt sich am direktesten bei Interferenzexperimenten, also bei der Überlagerung von mehreren elektromagnetischen Feldern. Mit der Notation

$$E_i(t) = A_i \cos(\omega t + \varphi_i)$$

für zwei Felder  $E_1(t)$  und  $E_2(t)$  werden ihre Intensitäten

$$I_i \propto \langle E_i^2 \rangle = \frac{1}{2} A_i^2.$$

Die Überlagerung dieser beiden Felder ergibt ein Gesamtfeld mit der Intensität

$$I \propto \langle (E_1 + E_2)^2 \rangle = \frac{1}{2} A_1^2 + \frac{1}{2} A_2^2 + A_1 A_2 \cos(\varphi_2 - \varphi_1).$$

Die Gesamtintensität hängt also in diesem Idealfall cosinus-förmig von der Phasendifferenz ab. Sie kann um maximal den Faktor 2 größer sein als die Summe der beiden Intensitäten. Sie kann aber auch kleiner sein oder ganz verschwinden.

In der Praxis ist die Phasendifferenz  $\Delta\varphi = \varphi_2 - \varphi_1$  nie absolut starr, sondern sie variiert mit Ort und Zeit. Abb. 17.3 zeigt den Einfluss von solchen Fluktuationen (zeitlichen oder räumlichen) für den einfachsten Fall ( $A_1 = A_2$ ). Die Intensität des Gesamt-

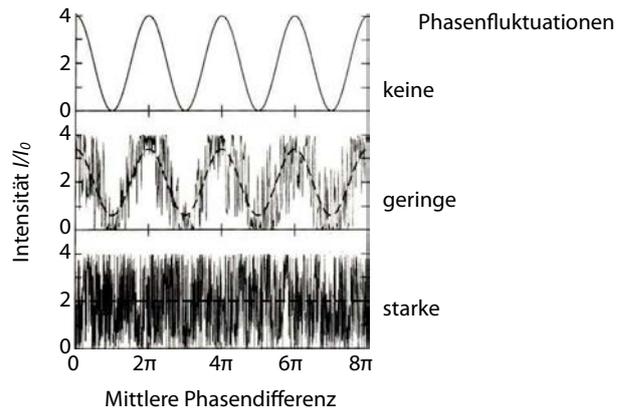


Abbildung 17.3: Einfluss der Phasenfluktuationen auf die Intensität von überlagerten Strahlen.

strahls beträgt in diesem Fall ohne Einfluss der Fluktuationen

$$I_s = 2I_0(1 + \cos(\varphi_2 - \varphi_1)),$$

mit  $I_0$  der Intensität der einzelnen Strahlen. Treten Fluktuationen auf, so wird über verschiedene Phasendifferenzen gemittelt, was zu einem niedrigeren Kontrast führt (gestrichelte Linie in Abb. 17.3). Bei genügend starken Fluktuationen verschwinden die Interferenzeffekte und die Gesamtintensität ist gleich der Summe der beiden Teil-Intensitäten. Die

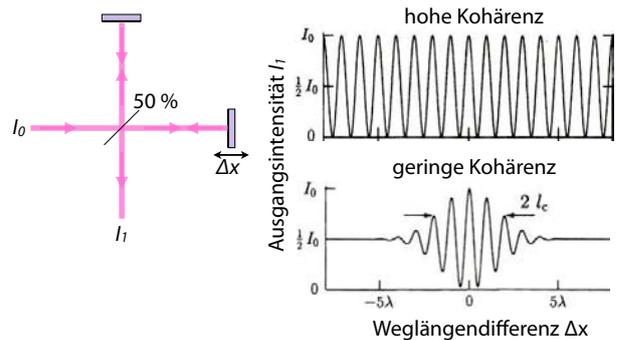


Abbildung 17.4: Messung der zeitlichen Kohärenz in einem Michelson-Interferometer.

zeitliche Variation der Phasenkohärenz kann man z.B. mit Hilfe eines Michelson-Interferometers messen, da sie auch einer räumlichen Kohärenz in Ausbreitungsrichtung entspricht. Bewegt man den beweglichen Spiegel weit genug, verschwindet die Phasenkohärenz, wie in Abb. 17.4 gezeigt. Dies wird z.B. in der Optischen Kohärenztomographie genutzt (→ Kap. 17.6.3).

### 17.1.3 Absorption und Emission

Der Name Laser ist eine Abkürzung

LASER = Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation.

Wir diskutieren deshalb zuerst die Grundlagen von Absorption und Emission.

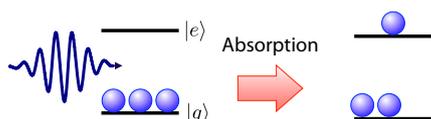


Abbildung 17.5: Absorption

In einem quantenmechanischen Bild wird bei der Absorption von Licht ein Photon vernichtet und dadurch ein materielles System aus einem niedrigen (meist aus dem Grundzustand) in einen energetisch höher liegenden Zustand gebracht. Daraus resultiert eine Abschwächung des Lichtes mit der Wahrscheinlichkeit

$$\frac{dI}{dz} = -\kappa I N_g,$$

wobei  $N_g$  die Population des Grundzustandes [ $N_g$ ] =  $m^{-3}$  und  $\kappa$  den Absorptionsquerschnitt darstellt, mit der Einheit [ $\kappa$ ] =  $m^2$ . Voraussetzung für diesen Prozess ist, dass die Energiedifferenz zwischen den beiden Zuständen des System (näherungsweise) der Energie des Photons entspricht,

$$\mathcal{E}_e - \mathcal{E}_g = h\nu.$$

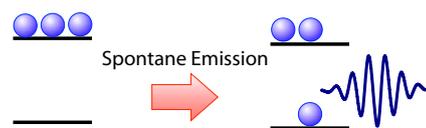


Abbildung 17.6: Spontane Emission

Beim inversen Prozess geht das System aus dem angeregten Zustand in den Grundzustand über und emittiert dabei ein Photon. Dieser Prozess kann ohne äußere Einwirkung stattfinden und wird dann als spontane Emission bezeichnet. Die Existenz solcher Prozesse impliziert, dass angeregte Zustände eine endliche Lebensdauer besitzen, also nicht stabil sind. Phase und Ausbreitungsrichtung der so emittierten Photonen sind zufällig. Deshalb liefert dieser Prozess keinen wesentlichen Beitrag zur Intensität des Laserstrahls.

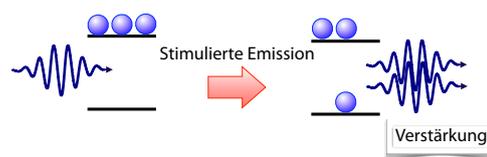


Abbildung 17.7: Stimulierte Emission.

Emission kann aber auch stimuliert erfolgen: in diesem Fall induziert ein Photon den Übergang. Das emittierte Photon wird dabei eine Kopie des einfallenden Photons. Insbesondere sind Polarisation, Phase und Impuls identisch für die beiden Photonen. Somit erfolgt in diesem Fall eine Verstärkung des einfallenden Lichtes

$$\frac{dI}{dz} = \kappa I N_e,$$

wobei  $N_e$  die Population des angeregten Zustandes darstellt.

Ein Photon, welches auf ein Ensemble von Systemen (z.B. Atome, Moleküle, Elektronen im Festkörper) trifft, kann somit sowohl absorbiert werden (durch diejenigen Systeme, welche sich im Grundzustand befinden), wie auch stimulierte Emission be-

wirken (durch diejenigen Systeme, welche sich im angeregten Zustand befinden). Diese konkurrierenden Prozesse bestimmen, ob das einfallende Licht abgeschwächt oder verstärkt wird.

### 17.1.4 Besetzungszahlen

Grundzustand und angeregter Zustand tragen in sehr unterschiedlicher Weise zur Verstärkung, respektive Abschwächung des Lichtes bei. Deshalb sind die Besetzungszahlen für die Zustände sehr wichtig.

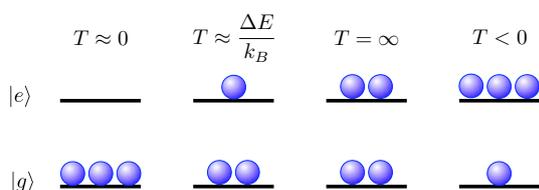


Abbildung 17.8: Besetzung der Zustände als Funktion der Temperatur.

Im thermischen Gleichgewicht ist die Besetzung der Zustände durch die Boltzmann-Verteilung gegeben:

$$\frac{N_e}{N_g} = e^{-\Delta\mathcal{E}/k_B T}. \quad (17.1)$$

Für einen elektronischen Übergang bedeutet dies, dass bei Raumtemperatur nur der Grundzustand bevölkert ist, da  $\Delta\mathcal{E} \gg k_B T$ . Erst wenn die Temperatur in den Bereich von  $\Delta\mathcal{E}/k_B$  kommt, wird der angeregte Zustand bevölkert und bei  $T \rightarrow \infty$  sind beide Zustände etwa gleich besetzt. Dieser Zustand wird als Sättigung bezeichnet: er wird dann erreicht, wenn der Übergang sehr stark gepumpt wird, da die Übergänge  $|g\rangle \rightarrow |e\rangle$  und  $|e\rangle \rightarrow |g\rangle$  gleich wahrscheinlich sind.

Eine Populationsinversion, also eine höhere Population des höher liegenden Zustandes als die des tiefer liegenden Zustandes, entspricht gemäß Gleichung (17.1) einer negativen Temperatur. Ein solcher Zustand kann deshalb im thermischen Gleichgewicht nicht vorliegen, sondern nur fern vom Gleichgewicht

erzeugt werden. Dies ist auf unterschiedliche Arten möglich:

1. Durch einen kurzen Puls, welcher die Populationen der beiden Zustände austauscht.
2. Durch Sättigung eines Übergangs vom Grundzustand zu einem höher liegenden Zustand, von dem die Population spontan in den langlebigen Zustand  $|e\rangle$  relaxiert.

### 17.1.5 Inversion und Verstärkung

Ein Laser verwendet mehrfache stimulierte Emission, um ein intensives optisches Feld zu erzeugen. Dazu muss das Licht mehrfach durch ein verstärkendes Medium geschickt werden.

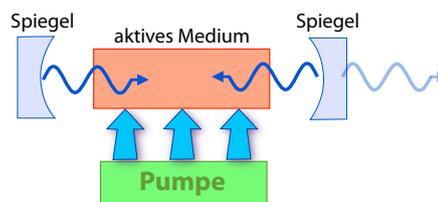


Abbildung 17.9: Funktionsprinzip des Lasers.

Neben dem aktiven Medium umfasst ein Laser weitere Elemente, so insbesondere Spiegel, welche einen Resonator definieren. Sie dienen dazu, den entstehenden Laserstrahl mehrfach durch das aktive Medium zu lenken, so dass die Verstärkung groß genug ist. Der Resonator wird nicht benötigt, wenn die Verstärkung bei einem einzelnen Durchgang groß genug ist. Dies ist jedoch nur bei wenigen Lasertypen der Fall, z.B. bei XFEL<sup>1</sup> am DESY.

Weiterhin wird eine Pumpquelle benötigt, welche die Populationsinversion erzeugt. Dazu kann man in besonders geeigneten Fällen elektrischen Strom verwenden. In vielen Fällen wird aber auch Licht verwendet, entweder von einer klassischen Blitzlampe

<sup>1</sup>Freier Elektronenlaser für den Röntgenbereich, <http://www.xfel.eu>.

oder von einem anderen Laser. Weitere Möglichkeiten sind chemische Energie oder kinetische Energie in Form von Elektronenstößen.

Das aktive Medium eines Lasers kann nur dann verstärken, wenn die Verstärkung aufgrund der induzierten Emission höher ist als die Abschwächung aufgrund der Absorption. Beide treten in einem gegebenen Medium mit der gleichen Wahrscheinlichkeit auf.

Über eine infinitesimale Strecke  $dz$  ändert das aktive Medium die Lichtintensität um

$$\frac{dI}{dz} = \kappa I (N_e - N_g).$$

Somit resultiert eine Verstärkung wenn  $N_e > N_g$ . Berücksichtigt man zudem die Verluste durch weitere Prozesse, so muss nicht nur  $N_e - N_g > 0$  erfüllt sein, sondern  $N_e - N_g > N_{min}$ .

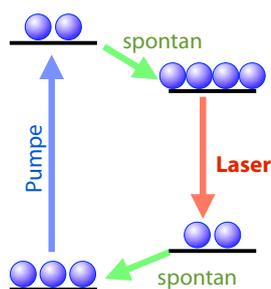


Abbildung 17.10: Niveauschema für einen stationären Laserbetrieb.

Um eine Inversion zu erzeugen, muss dem System Energie zugeführt werden, um die Atome in den angeregten Zustand zu bringen. Dies kann nicht auf demjenigen Übergang geschehen, welcher für die Lasertätigkeit verwendet wird, sondern muss auf einem Übergang höherer Energie geschehen. Aus dem oberen Zustand des Pumpübergangs sollte das System mit hoher Effizienz in den oberen Zustand des Laserniveaus übergehen. Dieser Übergang kann z.B. ein Vibrationsübergang sein (z. B. im Ti:Sa Laser) oder er kann stoßinduziert sein (z.B. HeNe Laser).

Die Population des unteren Laserzustandes muss ebenfalls durch spontane Prozesse wieder entleert werden, damit die Populationsinversion aufrecht erhalten bleibt. Dieser Prozess muss schnell genug sein, damit die Inversion erhalten bleibt.

### 17.1.6 Die Lasergleichung

Erreicht man auf diese Weise, dass das einfallende Licht verstärkt wird, so muss die Verstärkung zunächst die Verluste ausgleichen, welche in jedem Resonator anfallen, u.a. durch Absorption und Streuung, Beugungsverluste, sowie durch die Auskoppelung. Als einfaches Modell für die Verluste können wir annehmen dass bei jedem Umlauf im Resonator ein konstanter Anteil  $-\Delta_L$  des Lichtes verloren geht. Pro Umlauf ändert sich dann die Intensität insgesamt um

$$\Delta I = I[\kappa d (N_e - N_g) - \Delta_L],$$

wobei  $d$  die Länge des aktiven Mediums darstellt. Verstärkung, d.h.  $\Delta I > 0$  tritt demnach auf wenn

$$(N_e - N_g) > \frac{\Delta_L}{\kappa d}.$$

Positive Verstärkung führt zu einem exponentiellen Wachstum der Laserintensität solange die hier verwendeten Parameter konstant sind. Natürlich muss dafür zunächst eine nicht verschwindende Anfangsintensität vorhanden sein. Diese kommt durch die spontane Emission zustande, welche hier nicht berücksichtigt wurde.

Das exponentielle Wachstum der Laserintensität hält an, so lange die obige Gleichung gilt. Was hier noch nicht berücksichtigt wurde ist, dass die Emissionsprozesse auch die Populationen ändern. Durch die Zunahme der Laserintensität und der damit verbundenen Zunahme der induzierten Übergänge wird die Population  $N_e$  des angeregten Zustandes reduziert. Dadurch stellt sich schließlich ein Gleichgewicht ein

wenn

$$(N_e - N_g) = \frac{\Delta_L}{\kappa d}.$$

Bei welcher Intensität dieses Gleichgewicht erreicht wird, hängt u.a. von der Pumpquelle ab, welche eine endliche Leistung besitzt. Es kann aber auch durch das Medium bestimmt werden: Da nur ein Teil der Pumpenergie in der Form von Laserlicht wieder auf dem Medium austritt, wird bei jedem Laserprozess im aktiven Medium auch Energie frei, was zu einer Erwärmung führt. Die erreichbare Leistung ist deshalb häufig dadurch limitiert dass man das aktive Medium nicht mehr stärker pumpen darf, ohne Schäden zu erzeugen.

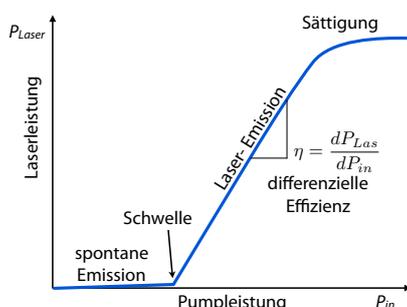


Abbildung 17.11: Ausgangsleistung vs. Eingangsleistung.

Eine typische Eingangs - Ausgangs - Leistungskurve enthält einen Bereich unterhalb der Laserschwelle, einen Bereich konstanter differentieller Effizienz

$$\eta = \frac{dP_{Las}}{dP_{in}}$$

und einen Bereich der Sättigung, wo die Ausgangsleistung kaum oder gar nicht mehr zunimmt.

### 17.1.7 Resonator

Bei einem einzelnen Durchgang durch das Medium wird das Licht nur wenig verstärkt (typischer-

weise um einen Faktor in der Größenordnung von  $10^{-2}$ ..1. Lasertätigkeit benötigt einen insgesamt sehr viel höheren Verstärkungsfaktor. Um dies zu erreichen, muss das Medium meistens in einen optischen Resonator gebracht werden: dieser sorgt dafür, dass das Licht mehrfach durch das Medium geleitet wird und dadurch eine hohe Gesamtverstärkung erreicht wird.

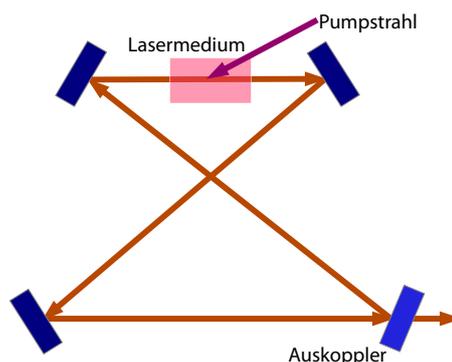


Abbildung 17.12: Ringförmiger Resonator.

Resonatoren können unterschiedliche Geometrien besitzen. Klassische Beispiele sind der Fabry-Perot Resonator, welcher in Abb. 17.9 dargestellt ist oder der Ringresonator von Abb. 17.12.

Weil kohärentes Licht mehrfach durch den Resonator läuft, interferieren die verschiedenen Teilwellen miteinander. Dadurch entstehen Resonatormoden: Das Licht wird nur dann verstärkt, wenn die verschiedenen Teilwellen konstruktiv interferieren. Dies geschieht, wenn die Länge des Resonators ein ganzzahliges Vielfaches der Wellenlänge ist,  $L = n\lambda$ . Da im Allgemeinen  $L \gg \lambda$  ist diese Diskretisierung jedoch nicht immer direkt beobachtbar.

## 17.2 Puls-Laser

Es existiert heute eine sehr große Zahl unterschiedlicher Arten von Lasern. Eine Klassifizierung kann zum Einen nach der Art des verstärkenden Mediums erfolgen oder nach der Betriebsart:

- Dauerstrichlaser (CW)
- Gepulste Laser

### 17.2.1 Erzeugung von Pulsen

Eine der attraktiven Möglichkeiten eines Lasers ist es, kurze Pulse zu erzeugen. Dafür gibt es prinzipiell drei Möglichkeiten:

- Man verwendet eine gepulste Pumpquelle
- Güteschaltung ( $\rightarrow$  Kap. 17.2.3)
- Modenkopplung ( $\rightarrow$  Kap. 17.2.4)

Der Pulsbetrieb erlaubt einerseits hohe Spitzenleistungen, andererseits gibt dies die Möglichkeit, schnelle Phänomene zu untersuchen, z.B. in der Festkörperphysik. Mit Laborsystemen ("table-top") kann man heute Leistungen von einigen Terawatt ( $10^{12}$  W) erreichen, während einzelne Lasersysteme bis in den Petawatt Bereich ( $10^{15}$  W) vorstoßen. Hier bemüht man sich also, dafür zu sorgen, dass alle Photonen zur gleichen Zeit erzeugt werden. Diese hohen Intensitäten werden vor allem in der Grundlagenforschung und in der Laserfusion benötigt. Etwas niedrigere Intensitäten sind aber auch in der Medizin nützlich, um Gewebeabtrag ohne große thermische Belastung durchzuführen.

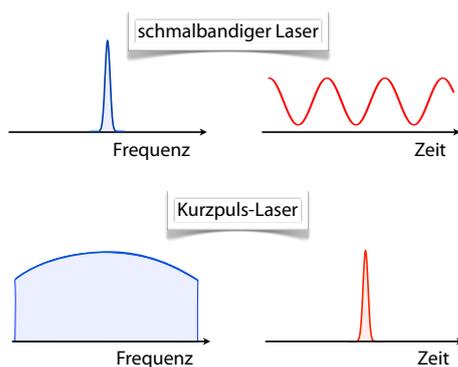


Abbildung 17.13: Verteilung der Laserpulse im Frequenz- und Zeitraum.

Bei einem schmalbandigen Laser bedingt eine schmale Verteilung im Frequenzraum eine kontinuierliche Operation: das Feld muss eine breite Verteilung im Zeitraum aufweisen. Bei einem Kurzpuls-Laser hat man umgekehrt eine schmale Verteilung im Zeitraum. Aus den Eigenschaften der Fouriertransformation ist somit klar dass die Verteilung im Frequenzraum breit sein muss ( $\Delta\nu\Delta t > 1$ ). Ein Puls von 10 fs Dauer bedingt eine Frequenz-Unschärfe von  $10^{14} \text{ s}^{-1}$  und damit bei einer Wellenlänge von 800 nm etwa ein 200 nm breites Spektrum. Damit Licht mit einem so breiten Spektrum erzeugt werden kann, muss das aktive Medium ein entsprechend breites Verstärkungsprofil besitzen.

Die einfachste Möglichkeit, kurze Pulse zu erzeugen, ist die Verwendung kurzer Pumppulse. Das klassische Beispiel dafür ist ein Blitzlampen-gepumpter Rubinlaser.

### 17.2.2 Rubinlaser

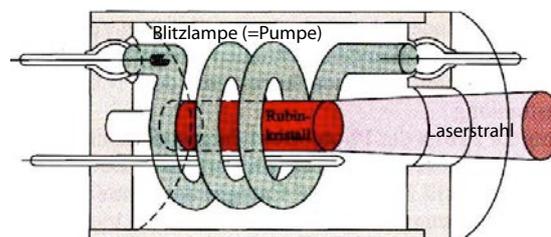


Abbildung 17.14: Aufbau eines Rubinlasers.

Einer der ersten Laser war der Rubinlaser, der in Abb. 17.14 schematisch gezeigt ist. Das aktive Verstärkermaterial besteht aus Rubin, einen Kristall aus Aluminiumoxid ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Saphir) mit einzelnen Chrom-Ionen ( $\text{Cr}^{3+}$ ). Der Laserstrahl wird aus der Stirnfläche des Rubinstabes emittiert.

Um eine Inversion zu erreichen, werden die  $\text{Cr}^{3+}$ -Ionen im Rubin durch Absorption von Licht in einen angeregten Zustand gebracht. Das Pumplicht sollte im Bereich von 2-3 eV liegen (grün-blau), siehe Abb. 17.15. Von diesem Zustand können die Atome

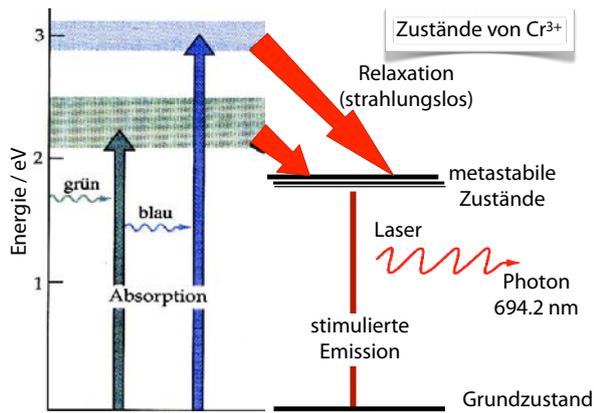


Abbildung 17.15: Energieniveauschema des Rubinlasers.

durch strahlungslose Übergänge in einen metastabilen Zustand gelangen. Ist dessen Lebensdauer lange genug, so kann zwischen diesem Zustand und dem Grundzustand eine Inversion erreicht werden. Bei geeigneter Rückkopplung stellt sich hier Lasertätigkeit ein. Da der Grundzustand dabei wieder gefüllt wird, kann dieses System (3-Niveau-Laser) nicht im Dauerstrichbetrieb genutzt werden. Der Laserübergang liegt bei 694.2 nm.

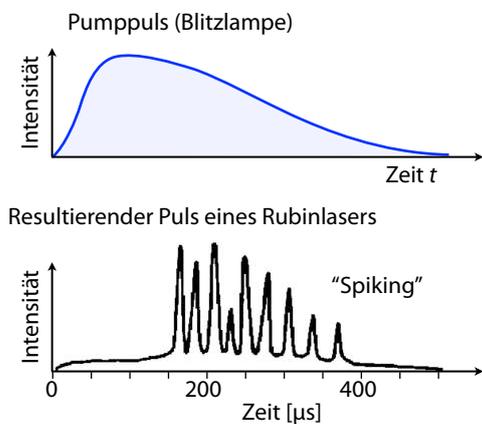


Abbildung 17.16: Pumpimpuls und resultierender Laserpuls beim Rubinlaser.

Dreinevelaser wie der Rubinlaser können nicht

im Dauerstrichmodus betrieben werden, da es nicht möglich ist, eine stationäre Inversion zu erreichen. Deshalb muss bei diesen Systemen die Pumpe gepulst betrieben werden. Damit erhält man Pulse mit hoher Energie; allerdings sind sie nicht besonders kurz und die Pulsform ist sehr unregelmäßig. Die in Abb. 17.16 sichtbaren "Spikes" stellen Oszillationen dar: die Lichtleistung steigt exponentiell an, wenn eine Inversion vorhanden ist. Durch die zunehmende Laserintensität steigt die stimulierte Emissionsrate, die Inversion wird abgebaut und die Verstärkung geht zurück. Die Zeitkonstante dieses Prozesses wird dominiert durch die Umlaufs- und Zerfallszeit des Laser-Resonators. Auf einer langsameren Zeitskala wird die Inversion durch den Pumpimpuls wieder hergestellt und der nächste Spike entsteht.

### 17.2.3 Güteschaltung

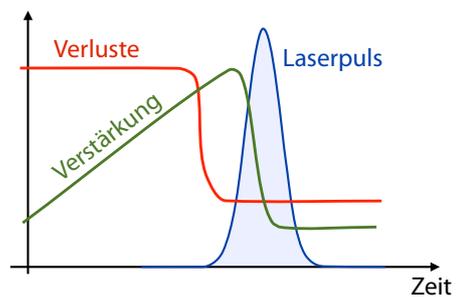


Abbildung 17.17: Modulation der Verluste bei der Güteschaltung.

Eine Verbesserung erhält man, indem man die Verluste des Resonator moduliert, z.B. indem man einen schnell schaltbaren Absorber in den Resonator einbaut. Diese Technik wird als "Güteschaltung" oder "Q-switching" bezeichnet.

Man unterscheidet zwischen aktiven Güteschaltern (z.B. elektrooptische Modulatoren, akustooptische Modulatoren) und passiven Güteschaltern, typischerweise sättigbaren Absorbern: in diesem Fall

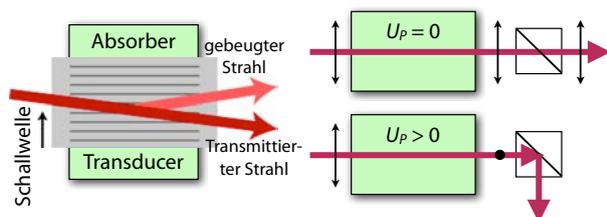


Abbildung 17.18: Akustooptischer Resonator (links) und elektrooptischer Modulator (rechts).

sinkt der relative Verlust wenn die Intensität eine gewisse Schwelle überschreitet.

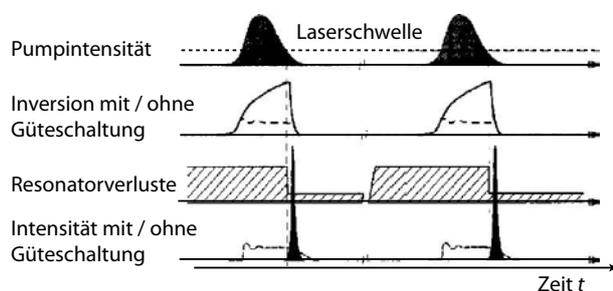


Abbildung 17.19: Zeitlicher Ablauf von Pulsen und Verlusten in einem gütegeschalteten Laser.

Bei einem aktiven Güteschalter werden die Resonatorverluste hoch gehalten, solange der Pump-Puls dauert. Damit wird verhindert, dass der Laser die Schwelle überschreitet und die Populationsinversion abbaut. Am Ende des Pumpimpulses, wenn die Inversion ihren Maximalwert erreicht hat, werden die Resonatorverluste ausgeschaltet. Dadurch gelangt das System weit über die Laserschwelle und erreicht eine hohe Verstärkung. Diese lässt die Laserintensität sehr schnell ansteigen, so dass eine hohe Spitzenleistung erreicht wird und ein kurzer Puls entsteht. Damit können Pulse mit Energien von einigen Joule und Pulslängen von einigen Nanosekunden erzeugt werden.

Güteschaltung kann auch mit "cavity dumping"

kombiniert werden: Wenn das Feld im Resonator maximal ist, wird die Auskoppelung erhöht, so dass praktisch der gesamte Puls ausgekoppelt wird. Als schnelle Schalter können z.B. elektrooptische Modulatoren verwendet werden. Insgesamt liegt die Dauer von Pulsen, die auf diese Weise erzeugt werden, im Bereich von einigen Nanosekunden, wobei der zeitliche Verlauf meist nicht sehr gut reproduzierbar ist.

Dies ist allerdings nur möglich, wenn der Resonator sehr klein gehalten wird: Da der Auskoppelspiegel jeweils nur einen Teil des Lichtes auskoppelt, muss der Puls mehrmals im Resonator umlaufen, bevor er ihn ganz verlassen kann. Licht legt in 1 ns eine Distanz von 30 cm zurück. Bei einer Pulsdauer von wenigen ns kann der Resonator somit nur einige cm groß sein. Man kann dies auch im Frequenzraum ausdrücken: ein kürzerer Puls würde eine breitere Resonatormode benötigen.

#### 17.2.4 Modenkopplung

Man kann aber auch in einem großen Resonator sehr kurze Pulse erzeugen, deren Dauer kurz ist im Vergleich zur Zerfallszeit des Resonators sowie zur Umlaufzeit im Resonator. In diesem Fall ist die räumliche Ausdehnung der Pulse somit klein im Vergleich zur Größe des Resonators. Mit Hilfe von optisch nichtlinearen Elementen ist es möglich, dafür zu sorgen, dass die Verstärkung im Laserresonator nur bei hohen vorhandenen Intensitäten die Verluste übersteigt. Ein solches Element kann zum Beispiel ein sättigbarer Absorber sein, welcher bei niedrigen Intensitäten einen höheren Anteil der Leistung absorbiert als bei hohen Intensitäten. Dann bildet sich selbständig ein umlaufender Puls aus, von dem kontinuierlich ein Teil ausgekoppelt wird. Man kann dies auch so verstehen, dass sich zwischen den verschiedenen Resonatormoden eine feste Phasenbeziehung ergibt, so dass diese am Ort der Pulse konstruktiv interferieren.

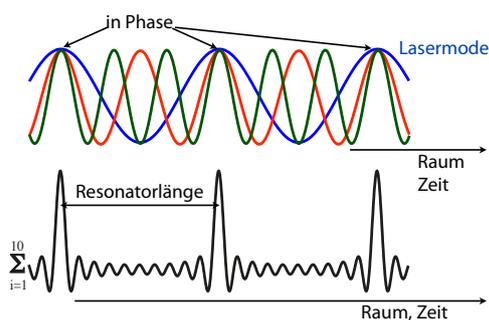


Abbildung 17.20: Gekoppelte Resonatormoden. Oben: einzelne Moden. Unten: Summe aus 10 Moden.

Im Rahmen eines einfachen Modells kann man die Feldamplitude für die  $n$ -te Resonatormode als  $E_n = A_n \cos(nk_1x + \varphi_n)$  schreiben, mit der Phase  $\varphi_n$ . Die Gesamtamplitude ergibt sich als Summe über alle Moden

$$E = \sum_n A_n \cos(nk_1x + \varphi_n).$$

Im Fall der Modenkopplung ist die Phase für alle Moden die selbe und kann eliminiert werden. Die Gesamtamplitude besitzt dann Maxima an den Stellen, bei denen die Grundmode ( $n = 1$ ) ein Maximum besitzt. Der Abstand  $L = 2\pi/k_1$  zwischen diesen Maxima entspricht einer Resonatorlänge. Die Maxima sind umso schärfer, je größer die Zahl der Moden ist, welche dazu beitragen. Wird ein Laser mit Modenkopplung betrieben, hat man bis zu einer Million Moden zur Verfügung (Modenabstand  $\approx 10^8$  Hz, Bandbreite  $\approx 10^{14}$  Hz) und kann damit sehr kurze Pulse erzeugen.

Die Grenze liegt heute Werte im Bereich von etwa 5 fs. In diesem Fall enthält der Puls nur noch etwa 5 Oszillationen. In Abb. 17.21 ist die Autokorrelationsfunktion eines solchen Pulses dargestellt, welche direkt gemessen werden kann. Der eigentliche Puls ist noch etwas kürzer. Damit erreicht man somit eine Zeitauflösung, welche rund 10 Größenordnungen höher ist als mit Blitzlicht.

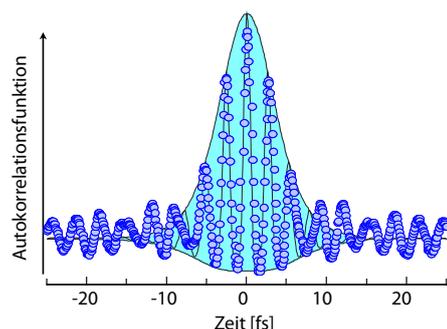


Abbildung 17.21: Autokorrelationsfunktion eines fs-Laserpulses.

Experimentell bestimmt man die Länge eines solchen Punktes über seine räumliche Ausdehnung. Diese beträgt für einen Puls von einigen fs nur noch wenige  $\mu\text{m}$ . Man muss sich einen solchen Laserpuls somit eher als eine "Lichtscheibe" vorstellen als einen Lichtstrahl. Ein solcher Laserpuls muss offenbar anders diskutiert werden als ein kontinuierlicher Laserstrahl. Insbesondere kann man einen solchen Puls nicht einer einzelnen Mode des Laserresonators zuordnen. Die Pulse können besser im Zeitbereich als im Frequenzbereich beschrieben werden. In einem modengekoppelten Laser läuft ein einzelner Laserpuls um, von dem bei jedem Umlauf ein Teil ausgekoppelt wird. Somit haben die einzelnen Pulse einer solchen Pulsfolge eine fixe Wiederholrate und eine feste Phasenbeziehung.

Die spektrale Breite des Lasers sollte hier im idealen Fall nur durch das aktive Medium begrenzt werden, d.h. der Resonator sollte möglichst breitbandig sein. Dies stellt insbesondere an die Spiegel einen großen Anspruch: sie müssen über eine große Bandbreite eine hohe Reflektivität aufweisen.

Neben der hohen Zeitauflösung sind gepulste Laser vor allem auch deshalb interessant, weil sie die Möglichkeit bieten, die Energie in einem kurzen Zeitfenster zu konzentrieren. Dadurch erhält man mit relativ geringer mittlerer Leistung sehr hohe Intensitäten. Ein "Tabletop Terawatt Laser" erzeugt bei einer mitt-

leren Leistung von ca. 1 W und einer Pulsleistung von ca.  $10^{-13}$ s eine Spitzenleistung von mehr als 1 TW. Fokussiert man diese Leistung auf ein Gebiet von  $10 \mu\text{m}^2$ , so beträgt die Intensität  $10^{23} \text{Wm}^{-2}$ . Die entsprechenden Feldstärken sind wesentlich höher als atomare Feldstärken, so dass Atome vollständig ionisiert werden.

### 17.2.5 Attosekunden-Pulse

In den letzten Jahren ist es auch gelungen, noch kürzere Pulse zu erzeugen. Diese entstehen jedoch nicht in einem Laser, sondern extern.

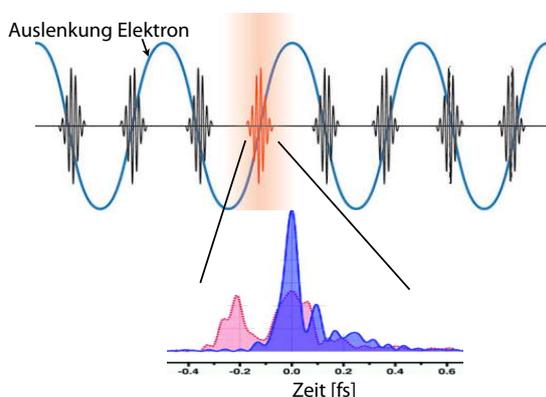


Abbildung 17.22: Erzeugung von Attosekunden-Pulsen.

Man fokussiert dafür einen Puls mit sehr hoher Intensität in ein Edelgas (z.B. Xe). Aufgrund der hohen Laserintensität werden die Atome ionisiert und die Elektronen bewegen sich quasi-frei im elektrischen Feld des Lasers. Bei jedem Laserzyklus fliegen sie zweimal am Atomkern vorbei. Das Potenzial des Kerns erzeugt eine zusätzliche Beschleunigung. Dadurch strahlen die Elektronen in der Nähe des Kerns zusätzliche Energie ab. Aufgrund der kurzen Vorbeiflugzeit erhält man dabei sehr kurze Pulse, deren Wellenlänge im Vakuum-UV bis Röntgenbereich liegt.

## 17.3 Lasermedien

Das Verstärkungsmedium ist zu einem wesentlichen Teil für die Eigenschaften eines Lasers verantwortlich. Es ist deshalb auch sinnvoll, Laser nach den verwendeten Verstärkungsmedien zu unterscheiden. Die wichtigsten sind

- Gas-Laser; Beispiele: HeNe,  $\text{CO}_2$
- Farbstofflaser (Dye-Laser): Farbstoffe, gelöst in einer Flüssigkeit; Beispiel: Rhodamin 6G
- Festkörperlaser; Beispiele: Nd:YAG, Rubin, Nd:YVO<sub>4</sub>, Titan-Saphir.
- Halbleiterlaser; Beispiele: GaAs, AlGaAs, GaN
- Freier Elektronen; aktives Medium sind hoch-energetische Elektronen in einem Strahl (z.B. DELTA).

Da jedes dieser Medien nur einen gewissen Parameterbereich abdeckt, existiert kein "ideales" Medium, sondern man muss je nach Anwendung das geeignete Medium auswählen.

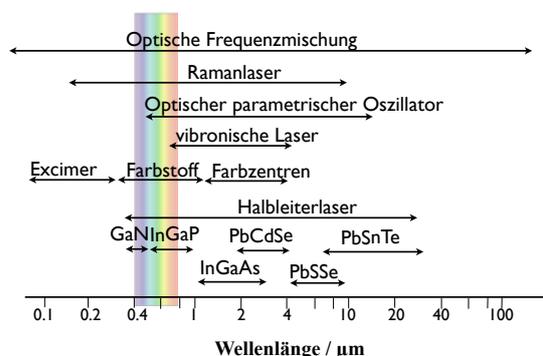


Abbildung 17.23: Überblick über die wichtigsten Verstärkungsmedien für Laser.

Ein wesentliches Kriterium für die Wahl eines Lasermediums ist der Wellenlängenbereich, der damit abgedeckt werden kann. Weiterhin spielen aber auch die Pulsdauer, Konversionseffizienz, Leistung, Kohärenz, verfügbare Pumpquelle, etc. eine wichtige

Rolle. In allen Fällen besteht die Notwendigkeit, eine Bevölkeringuinversion zu erzeugen. Die wichtigsten Medien sollen im Folgenden kurz diskutiert werden.

### 17.3.1 CO<sub>2</sub>-Laser

Ein Lasertyp, der für industrielle Anwendungen wichtig ist, aber auch in der Chirurgie eingesetzt wird, ist der CO<sub>2</sub> Laser.

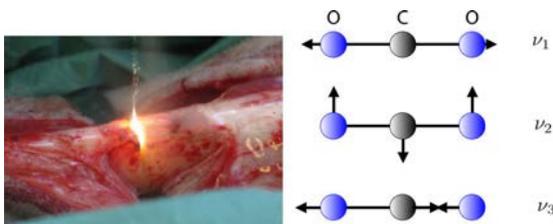


Abbildung 17.24: Links: chirurgischer Eingriff mit einem CO<sub>2</sub> Laser. Rechts: Schwingungsmoden eines CO<sub>2</sub> Moleküls.

Er basiert auf molekularen Streck- und Biegeschwingungen des CO<sub>2</sub>-Moleküls. Als lineares Molekül besitzt CO<sub>2</sub> vier unterschiedliche Schwingungsmoden, wobei die beiden Biegeschwingungen entartet sind.

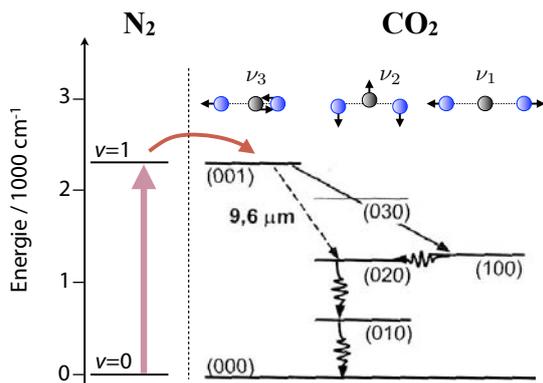


Abbildung 17.25: Termschema des CO<sub>2</sub>-Lasers.

Die Schwingungen werden indirekt angeregt, indem zunächst Stickstoffmoleküle über Elektronenstoß angeregt werden. Von diesen wird die Anregung durch Stöße auf die CO<sub>2</sub>-Moleküle übertragen. Damit können sehr hohe Leistungen erreicht werden, welche im industriellen Bereich z.B. für Schweißanlagen verwendet werden. Die Wellenlängen liegen im Infraroten, bei etwa 10 μm. Die erreichbaren Wellenlängen sind diskret, d.h. ein CO<sub>2</sub> Laser ist nicht oder fast nicht abstimmbar. Da der Laserstrahl nicht sichtbar ist, wird ihm häufig ein sichtbarer Strahl überlagert. CO<sub>2</sub> Laser sind in der Materialbearbeitung (z.B. Laserschweißen) und in der Chirurgie weit verbreitet.

### 17.3.2 Excimer-Laser

Ein anderes Beispiel ist der Excimer-Laser. Der Name ist eine Abkürzung für "excited dimer", also ein angeregtes Dimer. Dabei handelt es sich um Moleküle, die nur im angeregten Zustand existieren, während der elektronische Grundzustand schnell dissoziiert und so die Entvölkerung des niedrig liegenden Laserniveaus sicherstellt.

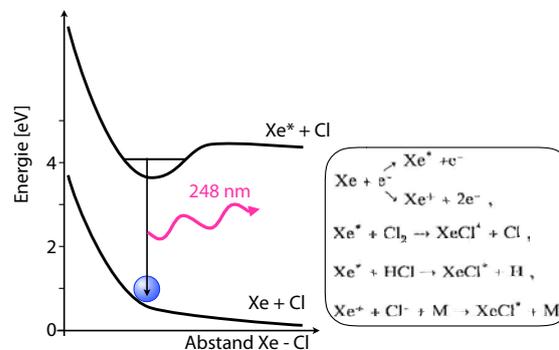


Abbildung 17.26: Energieniveaus und Reaktionen bei einem Excimer-Laser. Der Grundzustand ist nicht stabil.

Abb. 17.26 zeigt das Prinzip: Im elektronisch angeregten Zustand existiert ein Minimum der Energie als Funktion des Abstandes zwischen den beiden

Atomen. Im elektronischen Grundzustand ist das Potenzial rein abstoßend. Ein typisches Beispiel einer Excimer Mischung enthält Xenon, Cl<sub>2</sub> und HCl Gas. Über mehrere Pfade kann in diesem Gemisch durch Elektronenstoß angeregtes XeCl\* entstehen. Dieses kann als oberer Zustand des Laserübergangs dienen.

Durch unterschiedliche Kombinationen eines Edelgases mit einem Halogenatom können unterschiedliche Excimer-Moleküle erzeugt werden, welche Übergänge im ultravioletten Bereich des Spektrums besitzen. Excimer-Laser werden immer gepulst betrieben und werden u.a. für die Augen Chirurgie eingesetzt oder für die Chipherstellung. Excimer-Laser haben die kürzeste Wellenlänge von Laborlasern. Allerdings ist die Strahlqualität relativ schlecht, d.h. die räumliche Kohärenz ist gering, so dass der Strahl nur begrenzt fokussierbar ist.

Lasermedium	F <sub>2</sub>	ArF	KrCl	KrF	XeCl	XeF
Wellenlänge [nm]	157	193	222	248	308	357
Pulsenergie [mJ]	15	≤500	≤60	≤1000	≤500	200

Abbildung 17.27: Wellenlänge und Pulsenergie von Excimer Lasern.

Excimer-Laser decken vor allem den ultravioletten Bereich des Spektrums ab, mit Wellenlängen im Bereich 120 – 350 nm. Pulsdauern liegen im Bereich von 10-100 ns, die Wiederholraten im kHz-Bereich und die Pulsenergien bis zu etwa 1 J.

### 17.3.3 Festkörperlaser

Im Vergleich zu den oben diskutierten gasförmigen Lasermedien bieten Festkörperlaser oft eine bessere Strahlqualität und einen kompakteren Aufbau. Der Rubinlaser war der erste Laser überhaupt. Er wurde von einer Blitzlampe gepumpt, d.h. hier stellte Licht die Pumpenergie zur Verfügung. Der Rubinlaser wird heute kaum mehr genutzt. Es gibt aber eine

Reihe von anderen Festkörperlaser, die inzwischen sehr weit verbreitet sind.

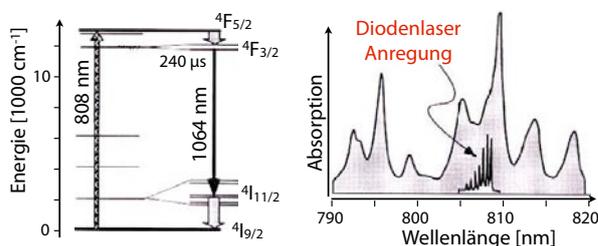


Abbildung 17.28: Energieniveaus und Übergänge des Nd<sup>3+</sup>.

Verschiedene Lasermedien verwenden das Nd<sup>3+</sup> Ion. Dieses weist einen Laserübergang bei ≈ 1064 nm auf. Ein wichtiges Beispiel ist der Nd:YAG Laser, bei dem das Neodym als Dotierung in einen Yttrium-Aluminium-Granat Kristall (YAG) eingebaut wird. Nd:YAG Laser sind skalierbar und können Leistungen bis zu mehreren kW liefern, sowohl im Dauerstrich-Modus wie auch gepulst. Dieses infrarote Licht kann durch Frequenzverdopplung in grünes Licht (632 nm) umgewandelt werden.

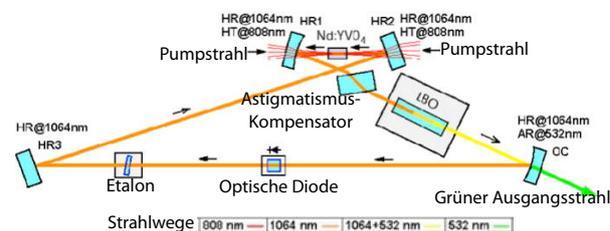


Abbildung 17.29: Frequenzverdoppelter Nd:YVO<sub>4</sub> Laser.

Diese frequenzverdoppelten, diodengepumpten Laser werden vor allem als Pumpquelle verwendet, z.B. zum Pumpen von Ti:Sa Lasern (siehe nächster Abschnitt). Miniaturisierte Versionen davon werden in grünen Laserpointern verwendet.

Ein anderer wichtiger Typ ist der TiSa, der auf Titan-dotiertem Saphir (Ti<sup>3+</sup>:Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) basiert. Wie in Abb.

Vibronische Verbreiterung

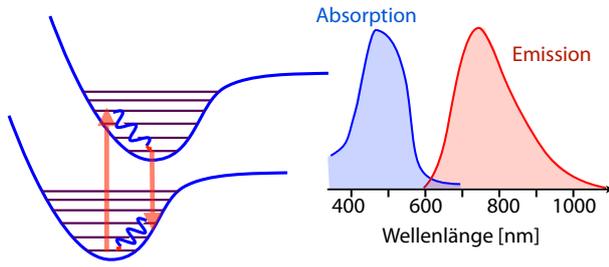


Abbildung 17.30: Übergänge im Titan-Saphir Laser.

17.30 zeigt, besitzt er eine breite Emissionsbande im Bereich 700-1110 nm und wird gerne benutzt, um abstimmbare Laser oder modengekoppelte Kurzpulslaser zu bauen. Zum Pumpen verwendet man einen grünen oder blauen Laser.

### 17.3.4 Halbleiterlaser

Mit Abstand die wichtigsten Laser sind heute Halbleiterlaser. Interessant sind sie besonders deshalb, weil sie sich direkt elektrisch pumpen lassen. Sie stellen die Grundlage der Telekommunikation dar und werden in Laserpointern und CD-Spielern eingesetzt, sowie in vielen Bereichen der Forschung. Hier sind die Elektronen delokalisiert, also in ihren Bändern frei beweglich. Licht wird in diesem Fall durch Rekombination, also durch gegenseitige Anihilation von Elektronen im Leitungsband und Löchern im Valenzband erzeugt.

Abb. 17.31 zeigt das Prinzip des Halbleiterlasers: Am Übergang zwischen einem p- und einem n-dotierten Bereich eines Halbleiters wird durch Injektion von Ladungsträgern eine Populationsinversion erzeugt. Rekombination von Elektron-Loch Paaren erzeugt Photonen, deren Energie der Bandlücke entspricht.

Ein einfacher p/n Übergang reicht prinzipiell, um Lasertätigkeit zu erzielen. Allerdings ist es meistens

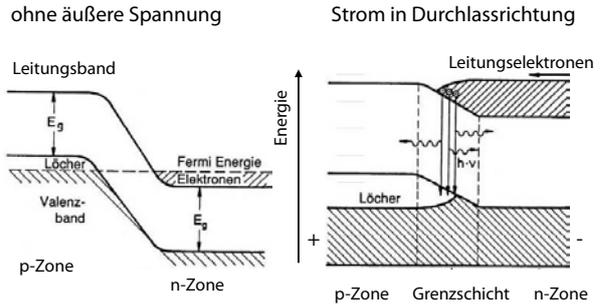


Abbildung 17.31: p-n Übergang als Lasermedium.

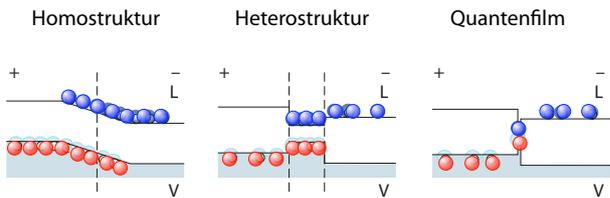


Abbildung 17.32: Einfache Laserdiodenstrukturen.

nützlich, den Strom und auch das Licht auf eine kleinere Region zu begrenzen, um eine höhere Verstärkung zu erhalten und Verlustmechanismen zu begrenzen. Man erreicht dies über verschiedene Materialkombinationen, welche ein Potenzialminimum in der aktiven Zone erzeugen.

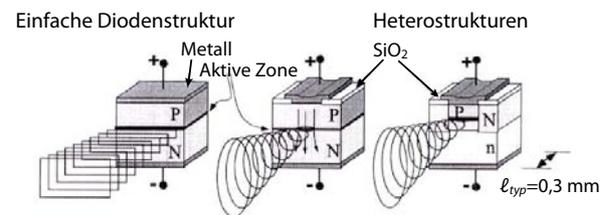


Abbildung 17.33: Einfache Laserdiodenstrukturen.

Abbildung 17.33 zeigt, wie auf der Basis von p-n Übergängen mit oder ohne Heterostrukturen einfache Laserdioden gebaut werden können. Dabei werden nicht nur die Ladungsträger in der aktiven Zone lokalisiert, sondern meist auch die Photonen, über eine geeignete räumliche Modulation des Brechungs-

indexes.

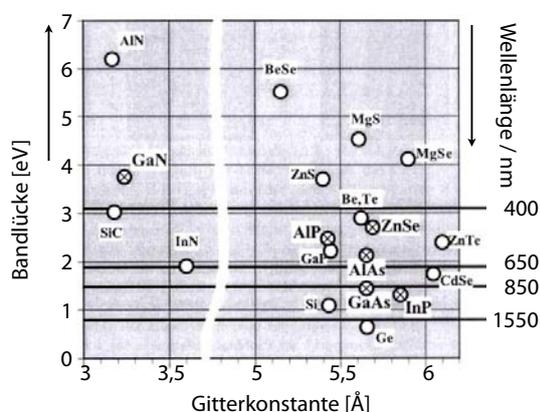


Abbildung 17.34: Übersicht über verschiedene Halbleitermaterialien.

Die Wellenlänge der Emission kann über die Bandlücke des Materials eingestellt werden. Halbleiterlaser können mit den meisten direkten Halbleitern hergestellt werden. Indirekte Halbleiter, wie z.B. Silizium, sind hingegen zu wenig effizient. Die wichtigsten Basismaterialien im sichtbaren und nahen infraroten Bereich des Spektrums sind GaAs, AlGaAs, InGaAs und weitere III/V Verbindungen, d.h. Kombinationen aus Elementen der dritten und fünften Gruppe im Periodensystem.

Abb. 17.30 fasst die wichtigsten Materialien graphisch zusammen. Kombiniert man verschiedene Materialien, so kann eine höhere Materialqualität erreicht werden, wenn sich die Gitterkonstanten der Materialien nicht zu stark unterscheiden. Eine interessante Kombination ist deshalb GaAs / AlAs, da beide fast identische Gitterkonstanten besitzen. Für kürzere Wellenlängen bis ca. 400 nm können II/VI Materialien verwendet werden, also Kombinationen aus Elementen der zweiten und sechsten Gruppe. Da sowohl die Dotierung wie auch das Wachstum dieser Materialien erheblich schwieriger zu kontrollieren ist als für III/V Systeme, sind sie erst in den letzten Jahren zum Einsatz gekommen.

Halbleiterlaser haben verschiedene attraktive Vorteile:

- sie können in großen Mengen hergestellt werden (Chipproduktion)
- sie sind sehr kompakt (typische Dimensionen  $5 \mu\text{m} \times 20 \mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$ )
- sie sind sehr effizient: Bis zu 50% der elektrischen Energie kann in Licht umgewandelt werden. Halbleiterlaser sind somit die effizientesten Lichtquellen überhaupt.

Man kann heute Halbleiter-Lasersysteme mit  $>100$  W Leistung herstellen. Dazu werden viele Dioden als Arrays zusammengeschaltet. Bei solch hohen Leistungen ist allerdings die Strahlqualität reduziert.

### 17.3.5 Historische Entwicklung

Schon ein Jahr nach der Entwicklung des Lasers erfolgten die ersten Anwendungen kohärenter Strahlung für die Therapie in der Augenheilkunde (Ophthalmologie).

Lasertyp	entwickelt	erster med. Einsatz
Rubin	1960	1961 Ophthalmologie 1963 Dermatologie
He-Ne-Laser	1961	1964 Biostimulanz
CO <sub>2</sub> -Laser	1963	1965 Chirurgie
Ar <sup>+</sup> -Laser	1964	1965 Ophthalmologie 1968 Onkologie 1975 Gastroenterologie 1979 Angioplastie
Nd:YAG-Laser		1973 Endoskopie 1976 Urologie
Nd:YAG-Laser (Gütesch.)		1977 Ophthalmologie
Excimer-Laser	1975	1983 Ophthalmologie

Abbildung 17.35: Entwicklung und erster medizinischer Einsatz einiger Laser.

Dort wurde der Rubinlaser zur Koagulation der Netzhaut im Rahmen von Tierexperimenten eingesetzt. 1962 wurden erste Patienten mit Lasern behan-

delt, aber erst mit dem  $\text{Ar}^+$ -Laser wurde diese Laserbehandlung ab 1965 richtig erfolgreich. Die neue Strahlenquelle wurde so schnell auf medizinischem Gebiet eingesetzt, da Augenärzte gute Kenntnisse auf dem optischen Gebiet haben. Außerdem waren ähnliche Behandlungen schon früher mit Hilfe von konventionellen Xenon-Lampen durchgeführt worden.

Die Augenheilkunde spielt auch weiterhin eine Vorreiterrolle für den Einsatz von Lasern. Mittlerweile werden viele Operationen mit Lasern durchgeführt. In der Folgezeit wurden Laser auch in der Chirurgie und in fast allen anderen medizinischen Fachgebieten eingesetzt, meistens recht kurz nach der Entwicklung neuer Lasertypen. Heute werden gezielt Laser für medizinische Anwendungen entwickelt, wie zum Beispiel die Festkörperlaser Holmium/YAG und Erbium/YAG, deren Emissionslinien im nahen Infrarot liegen und die daher eine sehr geringe Eindringtiefe in biologisches Gewebe besitzen.

## 17.4 Licht-Materie Wechselwirkung

Diagnostische Anwendungen von Lasern finden sich teilweise in der klinischen Medizin, aber mehr in der medizinischen Forschung und in der Untersuchung von Gewebeprobe. Neben der reinen Beobachtung können Laser eingesetzt werden, um Prozesse zu steuern, einerseits durch photochemische Reaktionen oder Aktivierung von Molekülen, andererseits durch die mechanische Wirkung von fokussierten Laserstrahlen (optische Pinzetten). Hier werden zunächst die Grundlagen für diese Anwendungen diskutiert.

### 17.4.1 Fluoreszenz

Lumineszenz bezeichnet die Emission von Licht beim Übergang eines Systems aus einem elektro-

nisch angeregten Zustand in einen niedrigeren Zustand. Wurde der angeregte Zustand durch Absorption eines Photons besetzt, so spricht man von Photolumineszenz. Handelt es sich um einen "erlaubten" Übergang, so spricht man von Fluoreszenz, bei "verbotenen" Übergängen, meist zwischen Singulett und Triplett, spricht man von Phosphoreszenz. In der Medizinphysik sind Fluoreszenzprozesse vor allem bei Markermolekülen relevant, welche verwendet werden, um Zellen mikroskopisch zu untersuchen.

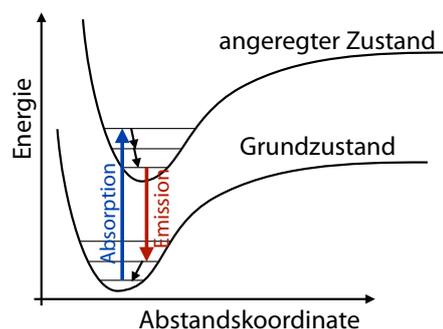


Abbildung 17.36: Schematische Darstellung der Absorption und Emission von Photonen in einem organischen Molekül.

Bei der Absorption wird normalerweise das Molekül sowohl elektronisch wie vibratorisch angeregt. Wie in Abbildung 17.36 gezeigt, betrachtet man dafür die Energie des Moleküls als Funktion der atomaren Abstände. Die Abhängigkeit ist im Allgemeinen für den Grundzustand und den angeregten Zustand unterschiedlich. Wird ein Molekül aus dem Grundzustand angeregt, ist die Wahrscheinlichkeit deshalb hoch, dass es in einen vibratorisch angeregten Zustand übergeht. Nach der Anregung verliert das System einen Teil der Energie, bevor es wieder in den elektronischen Grundzustand zurückkehrt und dabei ein Fluoreszenzphoton emittiert.

Dadurch werden die Fluoreszenz-Photonen bei niedrigeren Frequenzen emittiert als die Frequenz der ab-

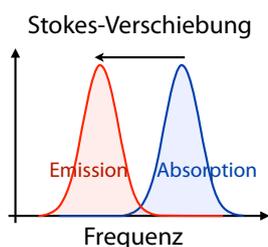


Abbildung 17.37: Stokes-Verschiebung zwischen der Absorptions- und Emissionslinie.

sorbierten Photonen. Diese Verschiebung wird als Stokes-Verschiebung bezeichnet. Sie wird bei der Fluoreszenz-Mikroskopie verwendet, um das Streulicht von der Anregungswellenlänge gegenüber dem Fluoreszenzlicht zu unterdrücken.

#### 17.4.2 Anwendungsbeispiele

Laser können z.B. verwendet werden, um gezielt fluoreszierende Markersubstanzen anzuregen. Fluoreszenzmarker spielen bei Gewebeuntersuchungen und physiologischen Untersuchungen eine wichtige Rolle. So kann man Fluoreszenzmarker an Molekülen anbringen, welche bevorzugt in Tumoren eingelagert werden. Als Fluoreszenzmarker verwendet man entweder kleine organische Moleküle oder anorganische Nanopartikel. In beiden Fällen werden sie so eingesetzt, dass sie spezifisch an bestimmte zelluläre Rezeptoren andocken.

Abb. 17.38 zeigt das Bild eines Neurons, welches das "green fluorescent protein" GFP exprimiert und dadurch unter Bestrahlung mit ultraviolettem Licht grünes Licht emittiert. Die optimale Anregungswellenlänge liegt (je nach Variante) im Bereich von 395 nm, die Emissionswellenlänge bei etwa 509 nm. Solche Messungen werden vor allem in der Labor-Analytik und in der medizinischen Forschung verwendet.

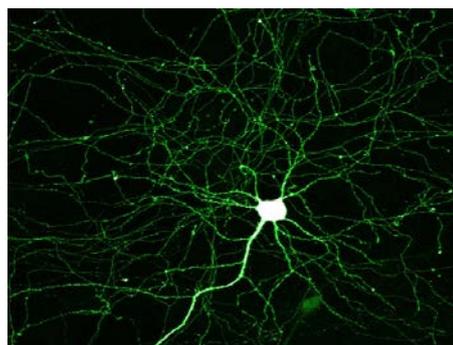


Abbildung 17.38: Neuron, welches das Markerprotein GFP exprimiert.

Geeignete Fluoreszenzfarbstoffe können auch verwendet werden, um physiologische Prozesse zu untersuchen.

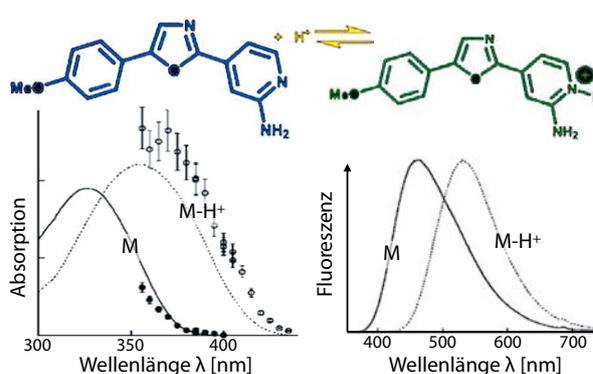


Abbildung 17.39: Messung des pH in Zellen mit Hilfe eines Fluoreszenz-Labels. Die Absorptions- und Emissionslinien verschieben sich, wenn das Molekül protoniert wird.[11]

Abb. 17.39 zeigt als Beispiel ein Molekül, dessen Absorptions- und Emissionslinien sich verschieben, wenn es ein Proton aufnimmt. Die Linienposition kann deshalb als Maß für den pH des Mediums verwendet werden.

Laser-induzierte Fluoreszenz spielt eine wichtige Rolle in der medizinischen Diagnose, z.B. bei der

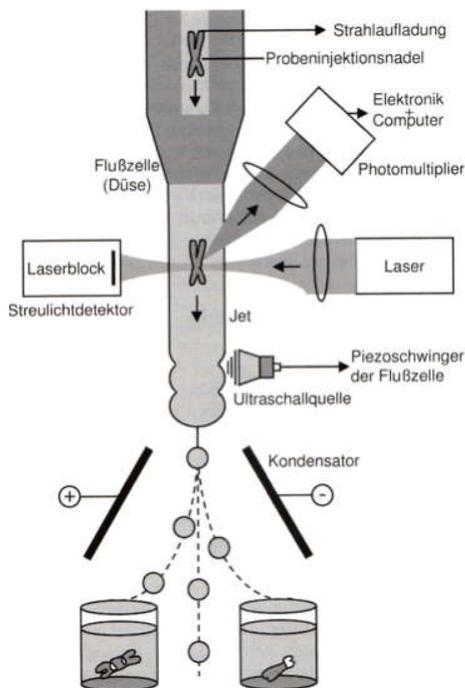


Abbildung 17.40: Untersuchung von Zellen in einem Flüssigkeitsstrahl.

Untersuchung von Zellen. Dabei werden die Zellen aus ihrem Gewebeverband herausgelöst und in einem dünnen Flüssigkeitsstrahl durch ein kleines Untersuchungsvolumen geschickt, in dem z.B. die Fluoreszenz gemessen wird. Geeignete Farbstoffe können damit Zellen markieren, in denen z.B. ein bestimmtes Protein vorhanden ist. Hinter dem Untersuchungsvolumen wird der Strahl in einzelne Tröpfchen aufgeteilt, welche geladen und danach in einem elektrischen Feld abgelenkt werden können. Auf diese Weise kann man die Zellen entsprechend dem Resultat der Messung sortieren.

Auch Absorptionsunterschiede können analytische genutzt werden. Ein alltägliches Anwendungsbeispiel ist die Messung der Sauerstoffsättigung des Blutes indem man bei zwei unterschiedlichen Wellenlängen misst, wie viel Licht durch einen Finger transmittiert wird (siehe Abb. 17.41). Dabei nutzt man zwei Wellenlängen, bei denen die Absorption

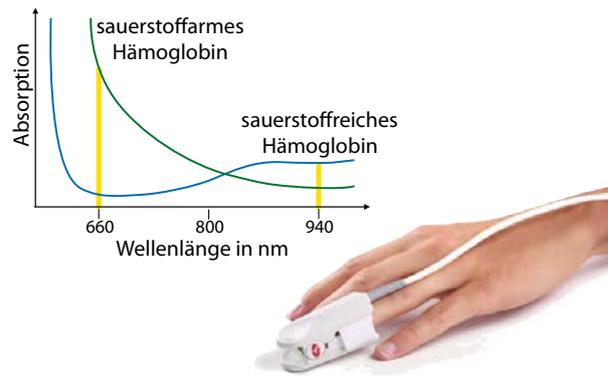


Abbildung 17.41: Messung der Sauerstoffsättigung über die Wellenlängenabhängigkeit der Absorption.

durch sauerstoffgesättigtes Hämoglobin sich möglichst stark von der von sauerstoffarmem Hämoglobin unterscheidet [38].

### 17.4.3 Fluoreszenztransfer

Energietransfer zwischen Molekülen (FRET = Förster resonant energy transfer oder Fluorescence resonant energy transfer) wird für die Klärung von molekularen Prozessen verwendet. Dabei wird ein Photon, welches von einem Molekül (Donor) absorbiert und auf einer leicht verschobenen Wellenlänge wieder emittiert wurde, von einem zweiten Molekül (Akzeptor) re-absorbiert.

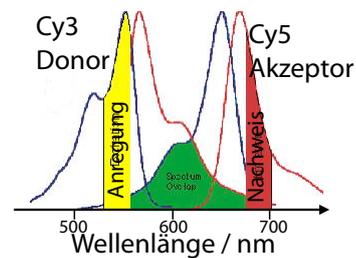


Abbildung 17.42: Absorptions- und Emissionslinien von Donor und Akzeptor für resonante Energieübertragung.

Dieser Prozess läuft relativ effizient ab, wenn die beiden folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- Die Emissionsbande des Donors überlappt mit der Absorptionsbande des Akzeptors, so dass die Energieerhaltung gewährleistet ist (siehe Abb. 17.42).
- Die beiden Moleküle befinden sich in räumlicher Nähe.

Experimentell strahlt man somit auf der Absorptionswellenlänge des Donors ein und beobachtet auf der Emissionswellenlänge des Akzeptors. Eine Emission findet (im Idealfall) nur dann statt, wenn die beiden Moleküle in Kontakt sind.

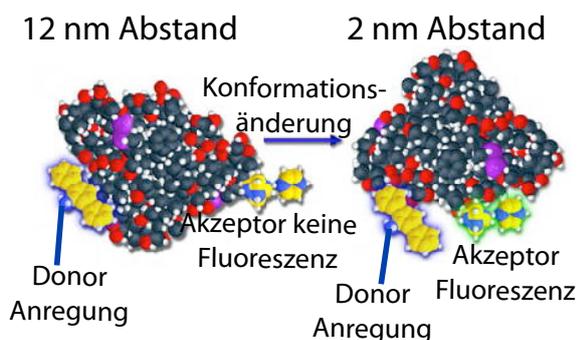


Abbildung 17.43: Beispiel einer Anwendung von FRET: Konformationsänderung eines Proteins.

Abbildung 17.43 zeigt ein Beispiel für eine Anwendung: Am Protein sind zwei Stellen markiert, mit einem Donor und einem Akzeptor. In der links dargestellten Konfiguration sind die beiden Molekülteile zu weit voneinander entfernt, als dass ein Energie-transfer stattfinden könnte. Rechts ist der Abstand klein genug. Beobachtet man einen FRET Transfer, so weiss man somit, dass sich das Protein in der rechts gezeigten Konformation befindet.

#### 17.4.4 Fluoreszenz-Messung der Calcium-Konzentration

FRET kann auch mit anderen Techniken kombiniert werden. Ein Beispiel ist mit der Patch-Clamp Technik, welche die Untersuchung von einzelnen Ionenkanälen erlaubt [36]. Damit ist es möglich, die Konformation von Ionenkanälen in ihren unterschiedlichen Zuständen (offen / zu) zu untersuchen. Eine interessante Anwendungsmöglichkeit dieser Technik besteht in der Messung der Calcium-Konzentration. Die Calcium-Konzentration spiegelt elektrisches Potenzial wieder und ist damit ein wichtiger Indikator für Gehirnaktivität.

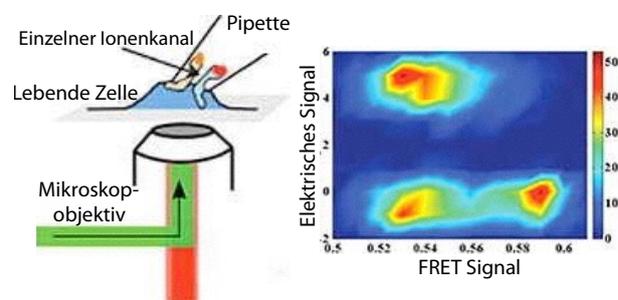


Abbildung 17.44: Optische Messung der Calcium-Konzentration an einem einzelnen Ionenkanal.

Dafür kann man genetisch modifizierte Proteine verwenden, deren Fluoreszenzrate von der Calcium-Konzentration abhängen. Abbildung 17.44 zeigt, wie man auf diese Weise die Calcium-Konzentration an einem einzelnen Ionenkanal verfolgen kann. Die gemessene Verteilung auf der rechten Seite zeigt, dass die FRET-Aktivität sehr gut mit dem gleichzeitig gemessenen Potenzial korreliert.

Abbildung 17.45 zeigt die über Fluoreszenz gemessene Verteilung von Calcium im Gehirn eines Zebrafisches. Bei unterschiedlichen Arten der Gehirnaktivität ist die Verteilung unterschiedlich. In der Abbildung wurden mehrere solche Verteilungen mit unterschiedlichen Farben markiert und übereinander gelegt.

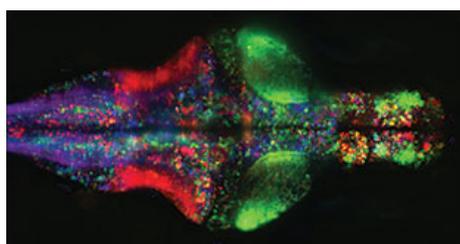


Abbildung 17.45: Verteilung des Proteins GCaMP6 im Gehirn eines Zebrafisches. Die Farben stellen unterschiedliche Muster der Gehirnaktivität dar.

Zusätzlich zu diesen Indikator-Proteinen können andere Proteine mit Hilfe von Licht geschaltet werden und damit einen bestimmten physiologischen Prozess in Gang setzen. Die beiden Prozesse - Aktivierung und Fluoreszenz-basierte Messung - können auch kombiniert werden, wobei für die beiden Prozesse unterschiedliche Wellenlängen verwendet werden.

### 17.4.5 Optische Pinzetten

Dielektrische Teilchen können ihre Energie erniedrigen, wenn sie sich in einem elektrischen Feld befinden: Dieses induziert ein elektrisches Dipolmoment  $\vec{\mu}_e$ . Ist das Dipolmoment parallel zum äußeren Feld  $\vec{E}$  orientiert, erniedrigt es damit seine Energie um den Betrag  $U = -\vec{E} \cdot \vec{\mu}_e$ . Je stärker das Feld, desto niedriger wird damit die Energie des Teilchens. Dies erkannte bereits Maxwell; er zeigte, dass ein elektromagnetisches Feld einen effektiven Druck erzeugt, welcher proportional ist zur Energiedichte.

Ein fokussierter Laserstrahl kann sehr hohe elektrische Feldstärken erzeugen. Deshalb ist die potenzielle Energie im Fokus deutlich niedriger und kleine transparente Teilchen werden in den Fokus eines Laserstrahls hineingezogen. Bewegt man den Laserstrahl, so bewegen sich diese Teilchen mit. Man spricht von optischen Pinzetten.

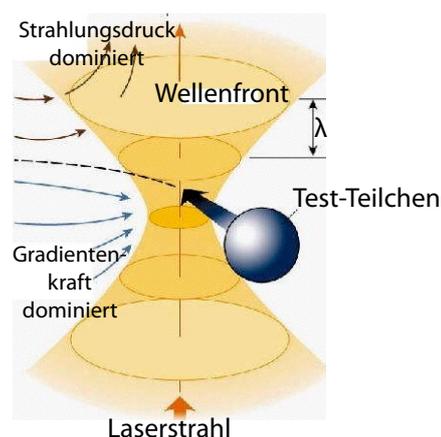


Abbildung 17.46: Optische Pinzette

Solche optischen Pinzetten eignen sich gut, um mit hoher räumlicher Auflösung Teilchen gezielt zu bewegen, auch im Inneren einer intakten Zelle. Gleichzeitig können auch die dabei auftretenden Kräfte gemessen werden. Ein solches Beispiel wurde im Kapitel Muskeln (Medizinphysik I, Kapitel 4) diskutiert, wo optische Pinzetten verwendet wurden, um die Bewegung einzelner Muskelfasern zu untersuchen.

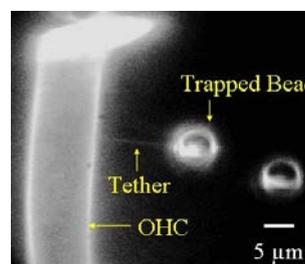


Abbildung 17.47: Kraftmessung an Haarzelle[24].

Abb. 17.47 zeigt ein weiteres Beispiel: Hier wird die Elastizität einer äußeren Haarzelle (Innenohr) gemessen, indem daran ein kleines Kügelchen befestigt wird, welches durch eine optische Pinzette gehalten wird. Die Kraft kann über die Auslenkung des Kügelchens aus der Gleichgewichtsposition bestimmt werden, sofern das Fallenpotenzial bekannt ist. Die-

ses erhält man z.B. über eine Messung der Oszillationsfrequenz.

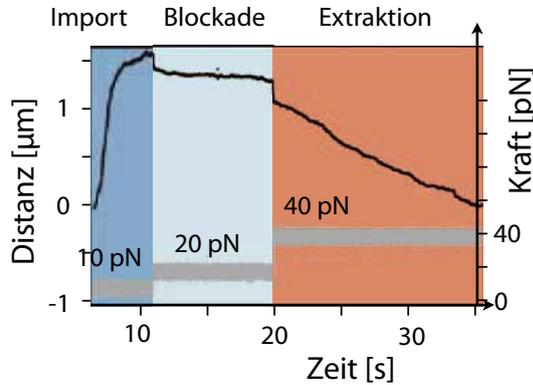


Abbildung 17.48: Kraftmessung bei der Aufnahme von DNA-Bruchstücken durch Bakterien. [25]

Bakterien können fremde DNA in ihre Zellen aufnehmen. Dazu verwenden sie eine DNA-Import-Maschine, welche das Makromolekül in die Zelle hineinzieht. Die mechanische Kraft dieser Maschine lässt sich messen, indem man DNA an einem Ende an eine Mikrokugel koppelt und diese mit Hilfe einer optischen Pinzette einfängt. Wenn das Bakterium die DNA vom anderen Ende her aufnimmt, kann man die Länge  $\Delta$  der importierten DNA als Funktion der Zeit messen. Weiterhin erlaubt die Laserfalle es, die Kraft zu bestimmen, die das Bakterium auf die DNA ausübt. Im Experiment wird die externe Kraft variiert, während das Bakterium *Helicobacter pylori* DNA aufnimmt. Wie in Abb. 17.48 gezeigt, ist bei einer äußeren Kraft von 10 pN die Steigung von  $\Delta$  vs.  $t$  positiv; dies entspricht einem Import der DNA in die Zelle. Bei 20 pN ist die Steigung gering und bei 40 pN negativ - hier wird die DNA aus der Zelle herausgezogen. Die DNA-Import-Maschine kann also eine Kraft von etwa 20 pN generieren.

### 17.4.6 Eigenschaften von Zellen

Mit Hilfe von Laserpinzetten kann man auch im Inneren einer Zelle einzelne Organellen bewegen.

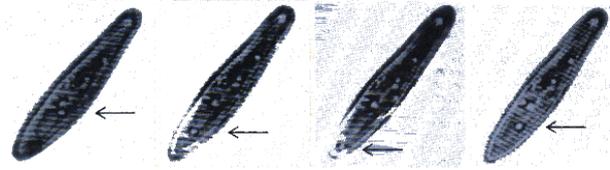


Abbildung 17.49: Manipulation von Zellbestandteilen mit einer Laserpinzette.[5]

Abb. 17.49 zeigt als Beispiel, wie ein Organell zum Ende der Zelle transportiert wird. Wenn es wieder losgelassen wird (4. Bild) so kehrt es an seinen Ausgangspunkt zurück. Dies erlaubt somit Rückschlüsse auf die innere Struktur der Zelle. Qualitativ zeigt das Experiment, dass diese Organellen nicht einfach in der intrazellulären Flüssigkeit schwimmen, sondern am Zytoskelett befestigt sind.

Solche Untersuchungen dienen nicht nur der medizinisch-biologischen Grundlagenforschung, sondern können auch direkt für die Diagnostik verwendet werden. So konnte man zeigen, dass es möglich ist, Krebszellen von gesunden Zellen aufgrund ihrer mechanischen Eigenschaften zu unterscheiden.

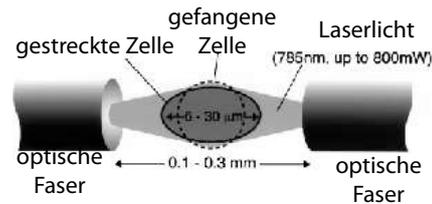


Abbildung 17.50: Zell-Strecker mit Hilfe divergierender Laserstrahlen.[15]

Eine globale Messung der Stärke des Zellskeletts ist möglich, indem man die Zellen mit Hilfe von zwei divergierenden Laserstrahlen auseinander zieht und ihre Deformation bestimmt. Da die Laserintensität

an den Faserenden am höchsten ist, wird die Zelle an beiden Enden angezogen.

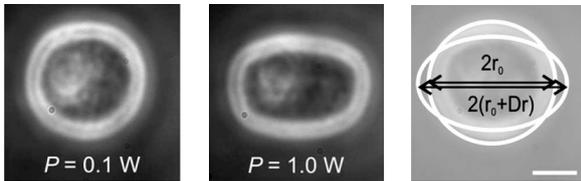


Abbildung 17.51: Effekt des Zell-Streckers auf eine Zelle.[22]

Die Antwort der Zelle auf eine äußere Kraft kann man über den Schermodul quantifizieren. Zellen reagieren aber nicht linear auf eine äußere Kraft, sondern passen sich auf längeren Zeitskalen vollständig an. Der Schermodul muss deshalb frequenzabhängig gemessen werden, d.h. man moduliert die Zugkraft mit einer niedrigen Frequenz.

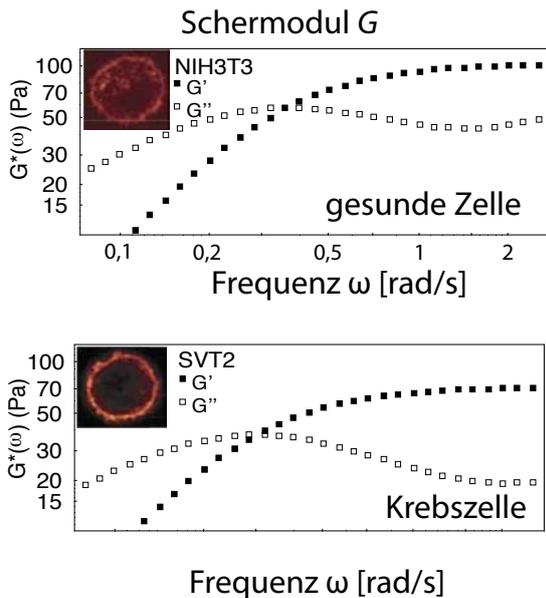


Abbildung 17.52: Vergleich der frequenzabhängigen Schermoduli von gesunden und Krebszellen [41, 15].

Abb. 17.52 zeigt den Real- und Imaginärteil des

Schermoduls (jeweils berechnet aus der gemessenen Verformung der Zellen) als Funktion der Frequenz. Bei Krebszellen beobachtet man eine erhebliche Reduktion des Schermoduls, vor allem bei höheren Frequenzen. Offenbar ist in diesem Fall das Zytoskelett geschwächt. Die Technik eignet sich grundsätzlich für eine schnelle, automatisierte Detektion von Krebszellen.

## 17.5 Mikroskopie

Dieses Kapitel behandelt einige optik-basierte diagnostische Techniken, welche auf der Mikroskopie basieren, aber für medizinische Anwendungen modifiziert wurden.

### 17.5.1 Messung der Sehschärfe

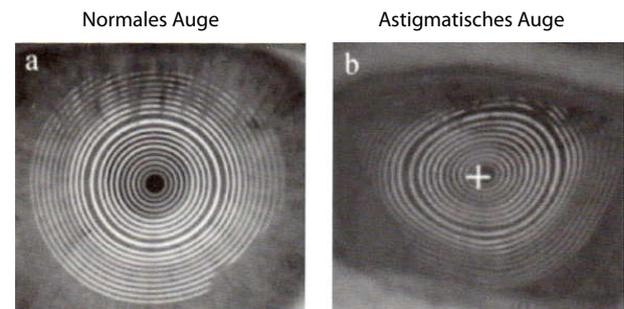


Abbildung 17.53: Krümmung der Hornhaut, gemessen mit einem Videokeratograph.

Routinemässig wird am Auge die Krümmung der Hornhaut gemessen. Dafür wird ein Muster auf die Hornhaut projiziert und das reflektierte Bild der gekrümmten Oberfläche gemessen. Auf Grund dieser Messung können Brillengläser oder Kontaktlinsen gefertigt werden, welche die Aberrationen korrigieren.

Die Messung der Hornhautkrümmung gibt den wichtigsten Beitrag zur Sehschärfe. Will man genauere Werte, welche auch die Beiträge der Linse

berücksichtigen, so kommen andere Verfahren zum Zug. So kann man ein Muster auf die Netzhaut projizieren und die Abbildung dieses Musters beim Austritt aus dem Auge vermessen.

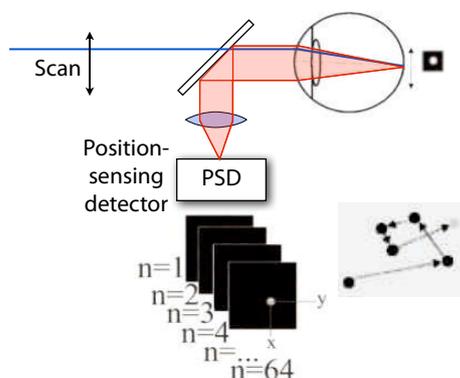


Abbildung 17.54: Aberrometrie mit Ray-Tracing Sensor.

Dieses Verfahren bezeichnet man als Aberrometrie. Es gibt verschiedene Varianten, bei denen jeweils einzelne Punkte oder ganze Muster auf die Netzhaut projiziert und mit einem Sensor das reflektierte Bild vermessen wird. Solche Messdaten dienen unter anderem als Basis für die refraktive Laserchirurgie ( $\rightarrow$  LASIK, Kap. 17.7.9).

### 17.5.2 Konfokale Mikroskopie

Gewöhnliche Mikroskope sind für viele Anwendungen in der Medizinphysik nicht ausreichend. Die konfokale Mikroskopie bietet ihr gegenüber zwei wichtige Vorteile: höhere Auflösung und (wichtiger) Unterdrückung von Signalbeiträgen, deren Ursprung nicht in der Fokusebene liegen. Das Resultat sind sehr viel schärfere und kontrastreichere Bilder.

Wie in Abb. 17.55 gezeigt, wird die Unterdrückung von Streulicht dadurch erreicht, dass man Licht, dessen Ursprung nicht in der Fokusebene liegt, dadurch unterdrückt, dass das gesammelte Licht zunächst auf eine möglichst kleine Lochblende fokussiert wird, bevor es detektiert wird. Licht aus anderen Ebenen

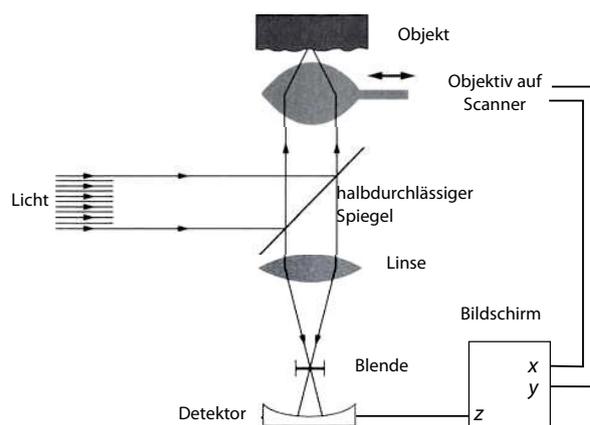


Abbildung 17.55: Konfokales Mikroskop.

wird nicht in der Ebene der Lochblende fokussiert und dadurch stark unterdrückt.

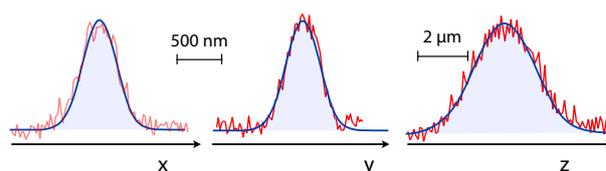


Abbildung 17.56: Experimentelle Bestimmung der Auflösung eines konfokalen Mikroskops.

Als Resultat erhält man eine Auflösung in longitudinaler Richtung von der Größenordnung von wenigen  $\mu\text{m}$ . Der wichtigste Nachteil dieser Methode ist, dass die Blende nur einen einzelnen Punkt der Probe abbildet. Das Gesamtbild kann somit nicht mehr direkt gemessen werden kann, sondern man muss den Laser über die Probe scannen (oder die Probe durch den Laserfokus). Scant man in drei Dimensionen, erhält man ein dreidimensionales Bild. Solche Messungen werden zum Beispiel für die Untersuchung von Zellorganellen verwendet, welche mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markiert werden.

Konfokale Mikroskopie erlaubt am Auge eine drei-

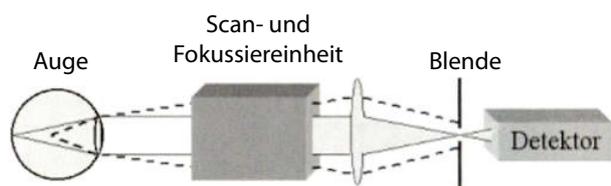


Abbildung 17.57: Konfokale Mikroskopie am Auge.

dimensionale Darstellung mit einer Auflösung im Bereich von etwa  $100 \mu\text{m}$ . Die Beugungsgrenze wäre bei etwa  $30 \mu\text{m}$ , aber diese kann nur erreicht werden, wenn die Aberrationen der Hornhaut ausgeglichen werden, z.B. durch adaptive optische Korrektur.

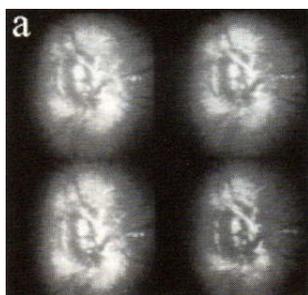


Abbildung 17.58: Schichtbilder des blinden Flecks, gemessen mit konfokaler Mikroskopie. Ebenenabstand:  $50 \mu\text{m}$ .

Eine wichtige Anwendung ist die Untersuchung des Sehnervs auf Schäden bei erhöhtem Augendruck ('grüner Star'). Die Schäden treten zuerst dort auf, wo der Sehnerv aus dem Auge austritt, also bei der Papille, dem blinden Fleck. Abb. 17.58 zeigt einige Schichtbilder aus diesem Bereich, welche mit konfokaler Mikroskopie aufgenommen wurden.

### 17.5.3 Bewegung einzelner Partikel

Konfokale Mikroskopie erlaubt es, einzelne Partikel zu verfolgen, z.B. einzelne Fluoreszenzmarker. Weiss man, dass es sich um ein einzelnes Molekül und damit um eine punktförmige Strahlungsquelle

handelt, kann man seine Position nicht nur mit der Präzision des Abbé'schen Grenzwerts bestimmen, sondern man kann das Zentrum der Emission mit einer Präzision von wenigen nm bestimmen.

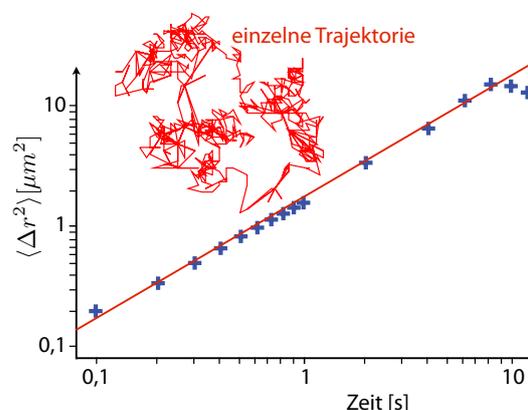


Abbildung 17.59: Diffusion einer Mikrokugel: einzelne Trajektorie und mittlere quadratische Verschiebung.[31]

Positionsmessungen mit einer Präzision im nm-Bereich können auch für die Untersuchungen von Prozessen im Zellinneren verwendet werden. Abb. 17.59 zeigt als Beispiel die Diffusion einer kleinen Kugel mit einem Durchmesser von  $1 \mu\text{m}$  - einmal als einzelne Trajektorie und einmal als mittlere quadratische Verschiebung als Funktion der Zeit. Aus der Steigung kann man den Diffusionskoeffizienten bestimmen als

$$D = \frac{\langle \Delta r^2 \rangle}{4\Delta t}.$$

Im Beispiel beträgt er etwa  $0,445 \mu\text{m}^2/\text{s}$ . Damit kann man z.B. die Bewegung von Proteinen in einer Membran verfolgen und stochastische, diffusive Prozesse von gerichteten Transportprozessen unterscheiden. [19]

### 17.5.4 Nichtlineare Mikroskopie

Eine weitere Verbesserung der Auflösung ist möglich, wenn man nichtlineare optische Prozesse ver-

wendet, wie z.B. Zweiphotonen-Anregung. Dabei müssen zwei Photonen gleichzeitig absorbiert werden. Die Wahrscheinlichkeit dafür steigt mit der Intensität des Lichtes, respektive fällt mit zunehmendem Abstand vom Zentrum des Fokus ab. Dadurch wird der effektive Fokusbereich kleiner. Eine weitere Verbesserung bietet die  $4\pi$ -Mikroskopie, bei der zwei Objektive von entgegengesetzter Seite das Objekt beleuchten.

Das Abbé Kriterium

$$d = \frac{\lambda}{2n \sin \alpha}$$

beschränkt die Auflösung eines optischen Mikroskops auf etwa 300 nm. Es gilt jedoch nur für lineare Optik, d.h. für abbildende Systeme, bei denen das Signal eine lineare Funktion der Lichtintensität ist. Geht man über zu nichtlinearen Systemen, so gibt es keine harte Grenze mehr für die erreichbare Auflösung.

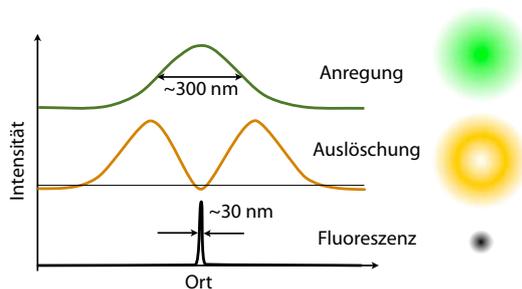


Abbildung 17.60: Intensitätsverteilung des Anregungs- und Löschlasers bei STED und resultierende Ortsauflösung.

Eine sehr effektive Methode ist 'stimulated-emission-depletion' (STED) [18]. Dabei wird ein Gauß-förmiger Anregungsstrahl mit einem zweiten Laserstrahl überlagert, welcher die Anregung durch den ersten löscht, so dass es nicht zu einer Fluoreszenz kommt. Dieser Löschstrahl besitzt eine ringförmige Mode, mit verschwindender Intensität im Zentrum. Dadurch kommt es im Zentrum

nicht zu einer Auslöschung und man erhält nur Fluoreszenz aus dieser zentralen Region.

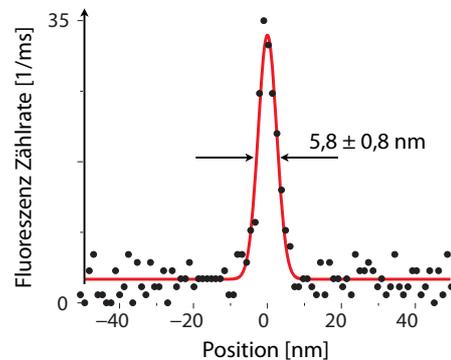


Abbildung 17.61: Mit STED gemessene Ortsauflösung in Diamant [32].

Je höher die Intensität des Löschstrahls ist, desto kleiner ist diese Region. In Diamant wurde eine Auflösung von weniger als 6 nm demonstriert (siehe Abb. 17.61). Dafür ist allerdings eine sehr hohe Intensität notwendig ( $80 \text{ MW/mm}^2$ ), was in biologischen Materialien nicht erreicht werden kann, da es diese zerstören würde. Andere Methoden, wie z.B. 'ground state depletion' benötigen etwas weniger hohe Intensitäten und erreichen ähnliche Auflösungen. Für diese Art der Mikroskopie erhielt Stefan W. Hell, zusammen mit Eric Betzig und William E. Moerner 2014 den Nobelpreis in Chemie.

## 17.6 Optische Tomographie

### 17.6.1 Optische Eigenschaften von Körpergewebe

Sichtbares Licht kann Körpergewebe nur sehr beschränkt durchdringen. Dies kann man, wie bei der Röntgenbildgebung, durch einen Schwächungskoeffizienten  $\mu$  quantifizieren, welcher sich aus einem Absorptionskoeffizienten  $\mu_a$  und einem Streukoeffizienten  $\mu_s$  zusammensetzt,

$$\mu = \mu_a + \mu_s.$$

In der optischen Tomographie werden diese Koeffizienten als Funktion des Ortes bestimmt,  $\mu_a(x, y, z)$ ,  $\mu_s(x, y, z)$ . Für Licht im sichtbaren oder nahen infraroten Spektralbereich ist der Streukoeffizient typischerweise etwa eine Größenordnung höher als der Absorptionskoeffizient und  $\mu \approx 10 \text{ mm}^{-1}$ . Ein kleiner Teil des Lichts kann zwar auch Schichten von mehreren Zentimetern Körpergewebe durchdringen, es wird dabei aber mehrfach gestreut.

Diese Art der Ausbreitung von Photonen kann man über eine Diffusionsgleichung beschreiben:

$$\vec{\nabla} \cdot D'(\vec{r}) \vec{\nabla} \Phi(\vec{r}, t) - \mu_a(\vec{r}) \Phi(\vec{r}, t) - \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \Phi(\vec{r}, t) = -q_0(\vec{r}, t).$$

Hier stellt  $\Phi(\vec{r}, t)$  die Photonendichte dar,

$$D'(\vec{r}) = \frac{1}{3(\mu_a(\vec{r}) + (1 - g(\vec{r}))\mu_s(\vec{r}))}$$

hat die Rolle eines Diffusionskoeffizienten und  $g$  ist ein Maß für den Streuwinkel:  $g = 1$  für Vorwärtsstreuung,  $g = 0$  für isotrope Streuung und  $g = -1$  für Rückwärtsstreuung,  $c$  ist die Lichtgeschwindigkeit im Gewebe und  $q_0$  stellt eine Photonenquelle dar. Im Gegensatz zur gewohnten Lichtausbreitung gibt es in dieser Gleichung keine bevorzugte Ausbreitungsrichtung.

In einfachen Fällen kann diese Gleichung gelöst werden, z.B. die stationäre Verteilung für eine punktförmige Lichtquelle an der Stelle  $\vec{r}_s$ :

$$\Phi_s(\vec{r}) = \frac{q_0}{4\pi D'} \frac{e^{-\kappa|\vec{r}-\vec{r}_s|}}{|\vec{r}-\vec{r}_s|}.$$

Hier stellt  $q_0$  die Amplitude der Quelle dar und  $\kappa = \sqrt{\mu_a c / D'}$  eine inverse Länge. Genau wie die Diffusionsgleichung ist auch diese Lösung isotrop, also nicht von der Richtung abhängig.

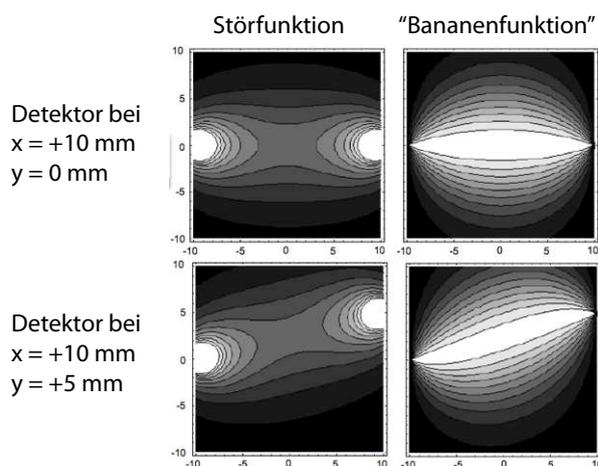


Abbildung 17.62: Störfunktion (links) und Bananenfunktion (rechts) beschreiben die diffusive Ausbreitung von Licht.

Analog kann eine Lösung  $\Phi_A$  für einen punktförmigen Absorber gefunden werden. Daraus kann man die Störfunktion bestimmen, welche angibt, wie stark ein Signal auf einem Detektor geändert wird, wenn er an einem Punkt  $\vec{r}$  das Signal  $\Phi_s$  misst, welches durch den Absorber an der Stelle  $\vec{r}_a$  gestört wird. Abb. 17.62 zeigt eine Lösung der Diffusionsgleichung für ein homogenes Medium. Die beiden Graphiken auf der linken Seite zeigen die "Störfunktion", welche angibt, wie ein punktförmiger Absorber die Intensität am Detektor beeinflusst. Die beiden Graphiken auf der rechten Seite geben an, welchen Weg die Photonen von der Quelle (links) zum Detektor (rechts) zurücklegen.

Optische Tomographie bestimmt die räumliche Verteilung der optischen Eigenschaften von Körpergewebe. Dabei unterscheidet man zwischen diffuser optischer Tomographie, wenn die Photonen sehr häufig gestreut werden, und Kohärenztomographie, wenn die Anzahl der Streuprozesse gering ist.

### 17.6.2 Diffuse optische Tomographie

Eine Möglichkeit, optische Techniken bei Eindringtiefen zu verwenden, welche größer sind als die Streulänge, ist die optische Tomographie mit diffussem Licht. Wenn die Zahl der Streuprozesse hoch ist, was typischerweise nach wenigen mm der Fall ist, kann die Ausbreitung der Photonen am Besten über eine Diffusionsgleichung beschrieben werden. Dabei nimmt die räumliche Auflösung ab. Solche Messungen werden vor allem für die Untersuchung von Hirn- oder Brustgewebe verwendet.

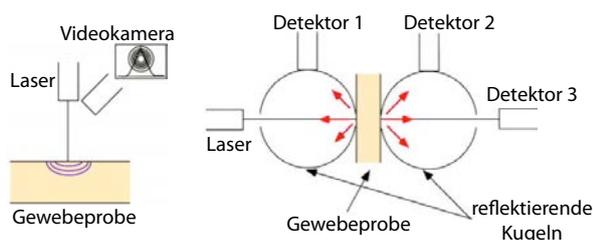


Abbildung 17.63: Messanordnung für optische Tomographie.

Erste Untersuchungen dieser Möglichkeiten wurden ab 1990 vorgenommen. Um räumliche Auflösung zu erhalten, werden mehrere Lichtquellen (Nah-Infrarot Laser und optische Fasern) mit mehreren Detektoren kombiniert.

Für jede Kombination von Quelle und Detektor wird die Licht-Übertragung gemessen. Aus der Gesamtzahl der Messung können anschließend die optischen Eigenschaften des Gewebes rekonstruiert werden.

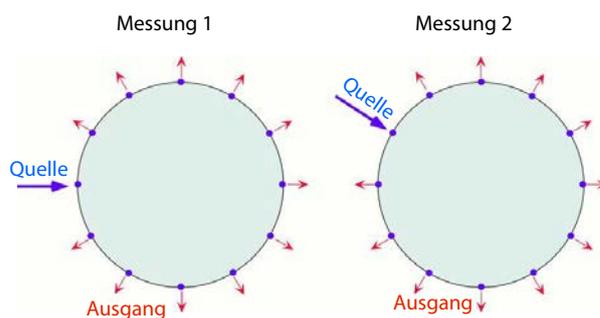


Abbildung 17.64: Messreihe für optische Tomographie.

Die Technik kann parallelisiert werden, d.h. man kann die Antwort auf alle Lichtquellen gleichzeitig messen, wenn man diese einzeln moduliert mit einer charakteristischen Frequenz.

Auf diese Weise konnten Bilder bis zu einer Gewebedicke von 15 cm rekonstruiert werden. Allerdings nimmt die Auflösung mit der Tiefe ab - sie beträgt etwa 20 % der Tiefe. Dies kann verbessert werden, wenn man kurze ( $\sim$ ps) Pulse verwendet, um über die Laufzeit Tiefeninformation zu erhalten.

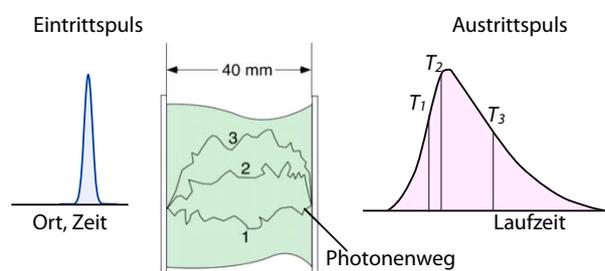


Abbildung 17.65: Einfluss der Streuung auf die Laufzeit der Photonen.

Dabei wird die Laufzeit der Photonen als Parameter zu verwendet. Je häufiger Photonen gestreut werden, desto größer ist ihre gesamte Laufzeit. Dafür werden Puls laser verwendet.

Wie stark die Photonen verzögert werden, hängt sowohl von der Streurrate  $\mu_s$  wie auch von der Absorp-

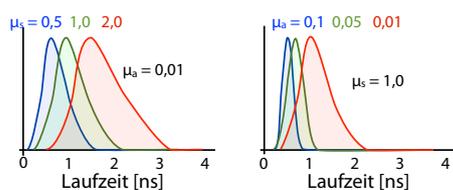


Abbildung 17.66: Einfluss von Absorption und Streuung auf die Laufzeit der Photonen.

tionsrate  $\mu_a$  ab: Je höher die Absorptionsrate, desto geringer wird die Wahrscheinlichkeit, dass ein Photon nach vielen Streuprozessen noch den Detektor erreicht. Abb. 17.66 vergleicht die resultierende Pulsform für unterschiedliche Streu- und Absorptionsraten.

Um den Kontrast zu verbessern, können Kontrastmittel verwendet werden. Eine weitere Möglichkeit ist, nicht nur die Intensität zu messen, sondern auch die Polarisation der Photonen. Es konnte gezeigt werden, dass die Streulängen für polarisiertes Licht bei Krebsgewebe anders sind als bei gesundem Gewebe [21].

### 17.6.3 Optische Kohärenztomographie

Da Licht in menschlichem Gewebe stark gestreut wird, ist es schwierig, hochauflösende optische Bilder des Körperinneren zu erhalten. Bis in eine Tiefe von einigen mm ist es aber trotzdem möglich, wenn man optische Kohärenz-Tomographie (OCT) verwendet. Dabei handelt es sich um eine interferometrische Technik, welche dreidimensionale Bilder mit einer Auflösung im Bereich von  $1 \mu\text{m}$  liefert. Verwendet wird sie vor allem für Untersuchungen des Auges.

Die hohe räumliche Auflösung wird erreicht, indem man Lichtquellen mit einem breiten Wellenlängenbereich verwendet, wie z.B. superlumineszente LEDs oder Femtosekundenlaser.

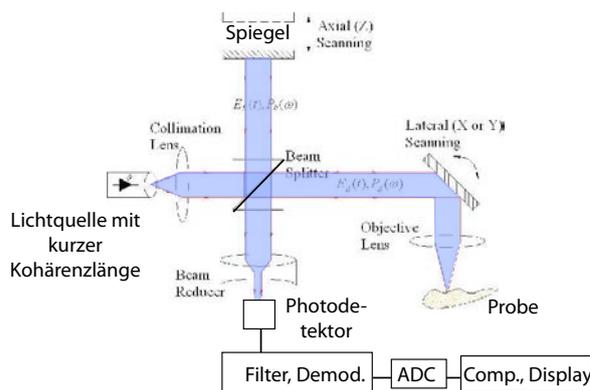


Abbildung 17.67: Experimenteller Aufbau für optische Kohärenz-Tomographie.

Das Licht wird auf das zu untersuchende Gewebe fokussiert und das reflektierte Licht mit einem Referenzstrahl überlagert (siehe Abb. 17.67). Haben reflektiertes Licht und Referenzwelle den gleichen Weg zurückgelegt, so erhält man konstruktive Interferenz.

Da das verwendete Licht einen großen Wellenlängenbereich abdeckt, ist die Kohärenzlänge sehr kurz und man "sieht" nur das Licht aus einer genau definierten Schicht, deren Tiefe man über die Position des Referenzspiegels einstellen kann. Die axiale Auflösung ergibt sich aus der spektralen Breite der Quelle: Bei einer mittleren Wellenlänge  $\lambda_0$  und einer spektralen Breite  $\Delta\lambda$  erhält man für die Kohärenzlänge und damit für die axiale Auflösung

$$\ell_c = \frac{2 \ln 2}{\pi} \frac{\lambda_0^2}{\Delta\lambda} \approx 0.44 \frac{\lambda_0^2}{\Delta\lambda}.$$

Die Dimensionen in lateraler Richtung werden entweder gescannt, oder man verwendet eine Kamera anstelle des hier gezeigten Photodetektors. In beiden Fällen wird die laterale Auflösung durch die verwendete Optik bestimmt.

Optische Bildgebung funktioniert in biologischem Gewebe maximal bis zu einer Tiefe von 2 mm. Die räumliche Auflösung beträgt liegt im Bereich von

0,5 - 10  $\mu\text{m}$ . Das Verhältnis von Tiefe zu Auflösung liegt somit bei  $>100$ ; deshalb bezeichnet man OCT als hochauflösend. Voraussetzung dafür ist, dass die Zahl der Streuprozesse nicht zu hoch ist.

### 17.6.4 Anwendungsbeispiele

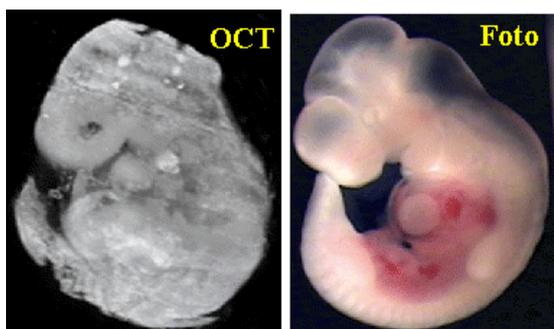


Abbildung 17.68: OCT Bild eines Maus-Embryos im Vergleich mit einem Foto.

Abb. 17.68 vergleicht ein OCT Bild eines Mausembryos mit einem Foto. Das OCT Bild besteht aus insgesamt 256 Schnittbildern, welche im Rechner zu einem Tomogramm verarbeitet wurden, durch welches man beliebige Schnitte rechnen kann.

Abb. 17.69 zeigt 2D Bilder einer Probe mit unterschiedlichen Verzögerungszeiten. Ein Teil besteht aus normalem, der andere aus Krebsgewebe. Die Diagramme zeigen die Ankunftszeiten von Photonen in den unterschiedlichen Geweben. Offenbar ist es möglich, über die Laufzeit zwischen Krebs- und gesundem Gewebe zu unterscheiden.

Die Anwendungen der optischen Tomographie liegen heute hauptsächlich bei in vitro Arbeiten. Es ermöglicht aber auch die optische Biopsie, also Gewebeuntersuchungen ohne Gewebeentnahme. In der Augenheilkunde stellt sie eine der wichtigsten Methoden für die Detektion von Gewebeveränderungen und Macula-Degeneration dar.

Solche Messungen können nicht nur im Zeitbereich (mit kurzen Pulsen), sondern auch im Frequenzbe-

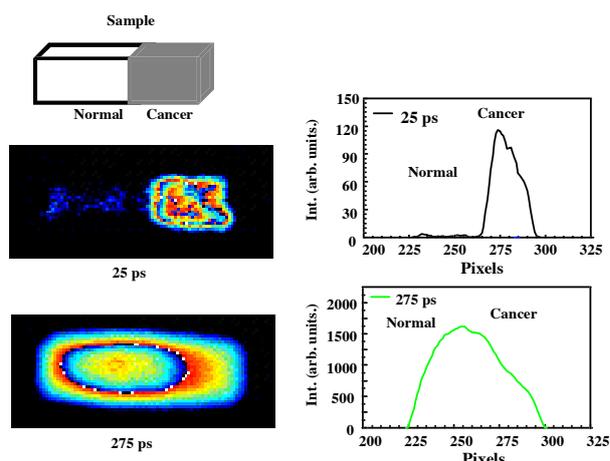


Abbildung 17.69: Transmissionsaufnahmen durch eine Gewebeprobe mit unterschiedlichen Verzögerungszeiten. [13]

reich durchgeführt werden, indem der Laser mit einer geeigneten Frequenz moduliert wird.

### 17.6.5 Photoakustische Bildgebung

Da optisches Licht im Gewebe sehr stark gestreut wird, eignet es sich nicht für direkte Bildgebung. In der photoakustischen (oder optoakustischen) Bildgebung wird die Ortsauflösung durch einen Ultraschall-Strahl erhalten, welcher genügend Eindringtiefe besitzt, da er weniger stark gestreut wird als die optischen Photonen.

Der Ultraschall-Strahl erzeugt eine Dichtewelle im Gewebe und damit einen periodisch modulierten Brechungsindex, wie bei einem optischen Gitter. An diesem Gitter wird ein Laser gestreut. Das Gitter ist zeitlich mit der Ultraschall-Frequenz moduliert. Dadurch wird die Frequenz der Photonen um die Ultraschallfrequenz verschoben. Detektiert man nur die frequenzverschobenen Photonen, so erhält man ein Bild, dessen Ortsauflösung nicht durch die Streuung der optischen Photonen begrenzt wird. Im Vergleich

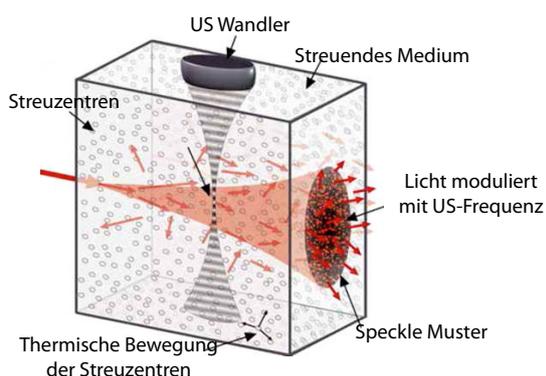


Abbildung 17.70: Streuung eines Laserstrahls an einem Ultraschallstrahl [9].

zur reinen Ultraschall-Bildgebung erhält man höheren Kontrast, da die Streuintensität nicht durch die elastischen Eigenschaften der Probe bestimmt wird, sondern durch die optische Absorption. Dies erlaubt einem, über die Wahl der Wellenlänge bestimmte Gewebeeigenschaften zu untersuchen, wie z.B. den Sauerstoffgehalt im Blut über die Absorptionskurve des Hämoglobins.

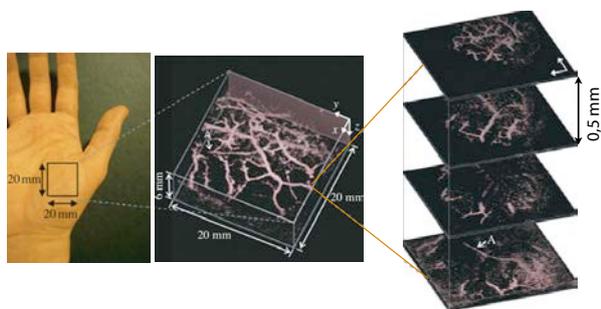


Abbildung 17.71: Photoakustische Tomographie an einer Hand. [1].

Abb. 17.71 zeigt als Beispiel tomographische Schnittbilder durch die Blutgefäße einer Hand.

## 17.7 Therapie

Therapeutische Anwendungen von Lasern konzentrieren sich auf den Abtrag oder die Verödung von Gewebe. In diesem Fall ist die Energiedeposition der wichtigste Faktor. In anderen Fällen werden gezielt bestimmte Moleküle angeregt, wobei man schmalbandige Laser verwendet.

### 17.7.1 Absorption und Streuung im Gewebe

Trifft ein Laserstrahl auf Material, dann kann das Licht **absorbiert**, **reflektiert** oder **gestreut** werden. Da der menschliche Körper zum größten Teil aus Wasser besteht, ist für den medizinischen Einsatz von Lasern der Absorptionskoeffizient von Wasser von größter Bedeutung.

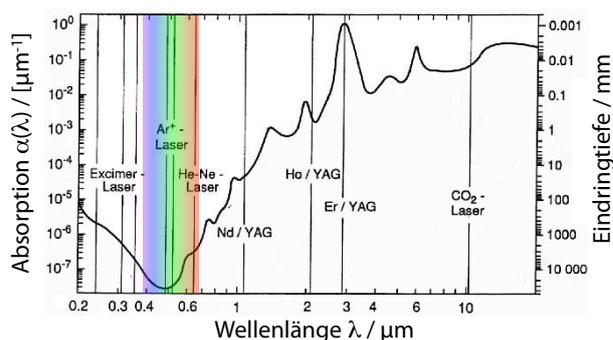


Abbildung 17.72: Absorptionskoeffizient und mittlere Eindringtiefe von sichtbarer und infraroter Strahlung in Wasser. Die senkrechten Striche markieren die Emissionslinien einer Reihe von Lasern, welche in der Medizin verwendet werden.

Im sichtbaren Bereich ist die Absorption in Wasser so gering, dass sich eine mittlere Eindringtiefe von  $> 10$  m ergibt. Im infraroten Spektralbereich werden Schwingungen im Wasser angeregt. Wie in Abb. 17.72 gezeigt, steigt dadurch die Absorption an und

erreicht bei einer Wellenlänge von  $2.9\ \mu\text{m}$  ein Maximum.

Weil biologisches Gewebe nicht homogen ist, spielt neben der Absorption auch die Streuung eine wichtige Rolle. Es kann Einfachstreuung auftreten, aber auch Mehrfachstreuung, so dass unter Umständen ein Photon das Gewebe wieder verlässt.

Größe	Art der Streuung	Abstrahlcharakteristik
$d < \lambda$	Rayleigh-Streuung	gleichmäßig, $(1+\cos\theta)$ , wichtig im UV und blauen Spektralbereich, da Streuamplitude $\sim \lambda^{-4}$
$d \approx \lambda$	Mie-Streuung	in Vorwärts- und Rückwärtsrichtung
$d > \lambda$	Mie-Streuung	primär in Vorwärtsrichtung

Abbildung 17.73: Arten der Lichtstreuung.

Je nachdem, wie groß die Ausdehnung  $d$  der streuenden Teilchen relativ zur Wellenlänge  $\lambda$  des Lichtes ist, werden unterschiedliche Arten der Streuung mit der jeweils zugehörigen Abstrahlcharakteristik wirksam (siehe Abb. 17.73). Da Rayleigh-Streuung mit abnehmender Wellenlänge rasch ansteigt, wird im ultravioletten Bereich die Eindringtiefe und freie Weglänge des Lichtes im Gewebe rasch kürzer.

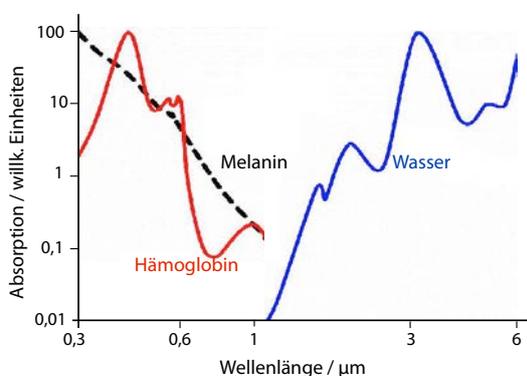


Abbildung 17.74: Absorptionslinien im Gewebe.

Neben der Streuung spielen in diesem Bereich auch weitere Absorber eine Rolle. Diese unterscheiden sich je nach Gewebe. Abb. 17.74 zeigt als Beispiel die Absorption von Melanin und Hämoglobin. Fast

alle Moleküle absorbieren im nahen UV.

### 17.7.2 Energiedeposition

Die einzelnen Prozesse, die man für therapeutische Laseranwendungen verwendet, sind:

- Photochemie
- Photothermik
- Photomechanik und
- Laserinduzierte (Photo-)Disruption

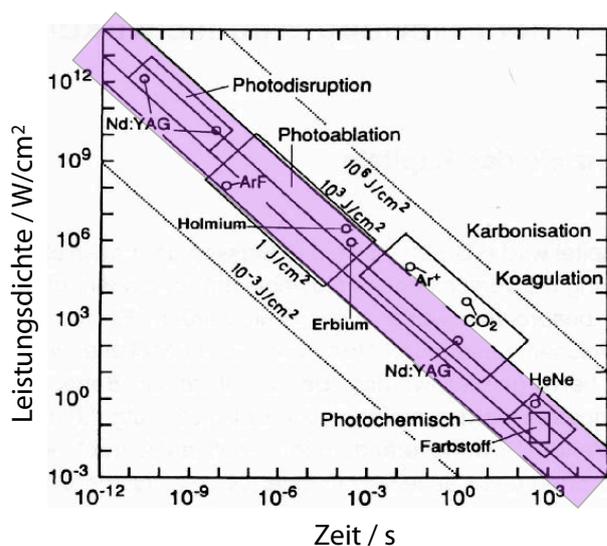


Abbildung 17.75: Intensitäten und Wechselwirkungszeiten für therapeutische Laseranwendungen.

Abb. 17.75 zeigt, dass die Intensitäten (vertikale Achse) und die Einwirkungsdauer (horizontale Achse), welche beim therapeutischen Einsatz von Lasern eine Rolle spielen, einen sehr breiten Bereich abdecken, von jeweils etwa 16 Größenordnungen. Allerdings liegen die relevanten Anwendungen alle in einem relativ schmalen Band, bei dem das Produkt aus Intensität und Zeit, d.h. die deponierte Energie pro Fläche, nur um etwa 3 Größenordnungen variiert.

Bei niedriger Leistungsdichte und langen Einwirkzeiten werden durch Laserlicht **photochemische Prozesse** im Gewebe ausgelöst. Das wird im Gebiet der photodynamischen Therapie eingesetzt ( $\rightarrow$  17.7.3), sowie bei Anwendungen in der Schmerztherapie, für beschleunigte Wundheilung und in der Allergiebehandlung. Dass Laser für die Heilerfolge nötig sind, wurde jedoch noch nicht nachgewiesen (wissenschaftliche Grauzone).

Ab Leistungsdichten von einigen  $100 \text{ W/cm}^2$  wird das Gewebe **photothermisch** verändert ( $\rightarrow$  17.7.4), das Gewebe wird koaguliert. Dieser Prozess wird zur Blutstillung eingesetzt oder zum Schrumpfen von Gewebe (Tumorthherapie, Bandscheibenvorfall, Glättung von Hautfalten). Weitere Anwendungen gibt es auf dem Gebiet der Netzhautoperationen.

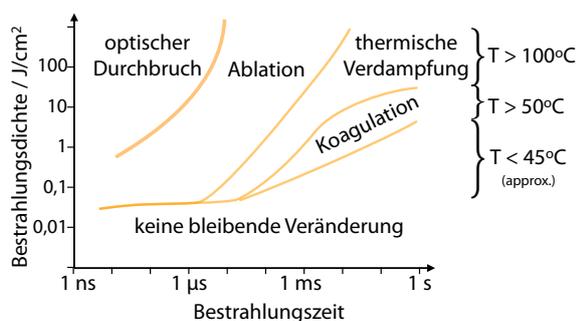


Abbildung 17.76: Effekt von Bestrahlung unterschiedlicher Intensität und Dauer.

Bei hohen Leistungsdichten von über  $10^6 \text{ W/cm}^2$  wird **Photoablation** erreicht ( $\rightarrow$  17.7.8). Dieser Prozess wird auch als **Photomechanik** bezeichnet. Ein begrenztes Gewebavolumen wird schlagartig aufgeheizt und verdampft. Durch die kurze Zeit, die das Verdampfen benötigt, wird nur wenig Wärme über Wärmeleitung auf das verbliebene Gewebe übertragen. Es werden Excimer-Laser mit kurzen Pulsen von 18 ns in der Augen Chirurgie benutzt.

Noch höhere Leistungsdichten bis in den Bereich von  $10^9 \text{ W/cm}^2$  erreicht man mit gütegeschalteten Festkörperlasern und noch höhere durch mo-

dengekoppelte Laser. Diese Intensität entspricht einer elektrischen Feldstärke von etwa  $10^9 \text{ V/m}$ , vergleichbar mit den atomaren elektrischen Feldern, mit dem die Valenzelektronen an den Atomkern gebunden werden. Durch diese **Photodisruption** bildet sich ein **lasererzeugtes Plasma**, das bei seiner Entstehung und bei der Rekombination Stoßwellen aussendet. Ein wichtiges Beispiel für den medizinischen Einsatz ist die Nachstaroperation bei grauem Star.

### 17.7.3 Photodynamische Therapie

Bei geringen Intensitäten erfolgt keine direkte Gewebeveränderung durch den Laser. Dauerstrichlaser niedriger Intensität werden aber für die sogenannte photodynamische Therapie (PDT) verwendet. Dabei werden sogenannte Photosensitizer eingesetzt: diese Moleküle werden durch das Laserlicht aktiviert und können z.B. Radikale freisetzen, welche dann im Bereich des Laserlichts Zellen abtöten. Als Photosensibilisatoren werden dabei überwiegend Porphyrine eingesetzt, die sich bei Bestrahlung mit rotem Licht mit einer Wellenlänge von 630 nm bis 635 nm aktivieren lassen. Oft wird auch 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) eingesetzt, Stoffwechselläufer des Protoporphyrins, der selektiv in Tumorzellen eine Porphyrinsynthese anregt. Neuere Sensibilisatoren lassen sich bei noch größeren Wellenlängen anregen mit dem Vorteil einer etwas größeren Eindringtiefe des Lichtes in das Gewebe.

Der angeregte Zustand des Photosensibilisators kann aus dem Singulett-Zustand in einen Triplett-Zustand übergehen. Der Triplett-Zustand kann mit Sauerstoff Energie austauschen, wobei beide Moleküle in den Singulett-Zustand übergehen. Singulett-Sauerstoff hat eine höhere Energie als der Triplett-Grundzustand und ist deshalb sehr reaktiv. Diese Reaktionen können zum Zelltod führen.

Wichtig bei dieser Anwendung ist, das Licht möglichst präzise in den zu behandelnden Bereich zu bringen. Je nach Gewebe und Wellenlänge des Lichtes

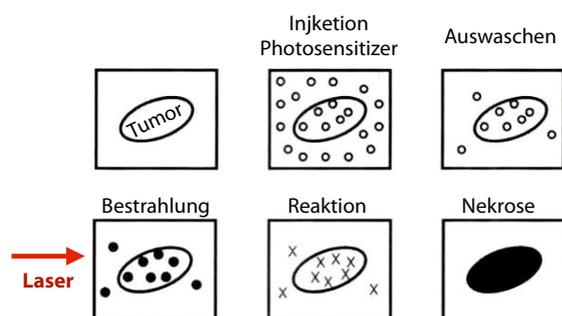


Abbildung 17.77: Schritte in der photodynamischen Therapie.

tes kann dieses mehrfach gestreut werden und deshalb durch einen gewissen Bereich diffundieren.

Das Licht, welches bei der PDT verwendet wird, hat eine Eindringtiefe von nur einigen Millimetern, so dass in der Regel flächig wachsende Tumore erfolgreich therapiert werden können. Durch den Einsatz von Lasern in Kombination mit Lichtleitfasern lassen sich auch Tumore an endoskopisch zugänglichen körperinneren Oberflächen behandeln.

Kritisch ist bei dieser Behandlung auch, dass die verwendeten Photosensitizer z.T. eine relativ lange Aufenthaltsdauer im Körper aufweisen und auch durch Sonnenlicht aktiviert werden können. Behandelte Patienten müssen deshalb z.T. wochenlang in dunklen Räumen verbringen.

#### 17.7.4 Gewebeveränderung durch Wärme

Wird die optische Intensität in den Bereich von einigen  $\text{Wm}^{-2}$  erhöht, so treten thermische Effekte auf. Dabei wird die Energie zunächst von einem elektronischen (für Wellenlängen im sichtbaren, UV und im nahen infraroten Bereich des Spektrums), resp. von einem vibratorischen Übergang (für Wellenlängen  $\geq 3\mu\text{m}$ ) absorbiert und von dort thermalisiert, d.h. in alle Freiheitsgrade verteilt.

Biologisches Gewebe besteht, neben Wasser, aus Makromolekülen, die häufig durch Wasserstoff-

T [°C]	sichtbare Änderungen	biochem. & phys. Änderung
<37	keine	keine
40-45	keine	Enzymschädigung, Ödembildung, Membranauflockerung je nach Einwirkzeit Zelltod
60-65	weissgraue Färbung, erhöhte Streuung	Proteindenaturierung, Beginn von Koagulation und Nekrose
80		Kollagendenaturierung, Membrandefekte
90-100		Zellwasser verdampft, Austrocknung
>150	schwarze Färbung, erhöhte Absorption	Karbonisierung
>300	Rauch, Gasentwicklung	Verdampfen, Vergasen

Abbildung 17.78: Temperaturbedingte Gewebeveränderungen.

brückenbindungen in ihrer speziellen, funktionellen Form gehalten werden. Diese Bindungen können schon durch geringe Energien aufgebrochen werden. Während man für die Dissoziation eines Moleküls eine Anregung von mehreren eV benötigt ( $\rightarrow$  Kapitel 11.4), wird eine Änderung der geometrischen Gestalt eines Eiweißmoleküls schon bei einigen meV hervorgerufen, also reichen auch thermische Energien unter Umständen dazu aus.

Bei Temperaturen oberhalb von 100 – 150°C tritt Karbonisierung auf, d.h. es wird Kohlenstoff frei. Dies ist i.A. ein unerwünschter Effekt und sollte vermieden werden.

Für Gewebeveränderungen ist nicht nur die Temperatur wichtig, sondern auch wie lange die jeweilige Temperatur im Gewebe herrscht. Die Temperaturwerte in obiger Tabelle sind Mindesttemperaturen, bei deren Existenz nach langer Zeit die entsprechend aufgeführten Gewebeveränderungen eintreten. Dann kann man in erster Näherung annehmen, dass das Produkt aus Temperaturüberschreitung und Einwirkzeit für den Gewebedefekt bestimmend ist.

Auf molekularer Ebene werden vor allem Proteine beeinflusst. Bei Temperaturen oberhalb von 40° finden Konformationsänderungen statt, oberhalb von 50° verlieren verschiedene Enzyme ihre Funktions-

fähigkeit, und oberhalb von etwa 60° tritt Denaturierung auf. Dies entspricht einer irreversiblen Entfaltung der Proteine.



Abbildung 17.79: Koagulation in Lebergewebe nach Behandlung mit einem Nd:YAG Laser. Laserleistung: 5.5 W, Dauer 10 Min.[28]

Als erstes tritt Koagulation auf. Dafür verwendet man bevorzugt grünes Laserlicht, welches von roten Blutzellen gut absorbiert wird. Abb. 17.79 zeigt als Beispiel eine Anwendung an Lebergewebe. Koagulation kann verwendet werden, um Blutgefäße zu verschließen oder erkranktes Gewebe zu veröden, so dass es anschließend vom Körper abgebaut wird.

### 17.7.5 Wärmeleitung

Bei den meisten Einsätzen von Lasern in der Medizin wird das kontrollierte und vor allem räumlich begrenzte Aufheizen des Gewebes benutzt. Typischerweise soll ein Bereich über den Siedepunkt erhitzt und dadurch verdampft werden. Im angrenzenden Gewebe tritt noch Koagulation ein, so dass Blutverlust verhindert wird. Darüber hinaus soll jedoch möglichst wenig Gewebe geschädigt werden. Um dies zu erreichen, muss die Erwärmung so schnell geschehen, dass die Wärme nicht über große Strecken weiter geleitet werden kann.

Wenn in einem Material mit dem Wärmeleitkoeffizienten  $\lambda$  ein Temperaturgefälle längs einer Strecke  $x$

existiert, so führt dies zu einem Wärmefluss  $\Phi_W$ , bei dem pro Zeiteinheit  $dt$  die Wärmemenge  $dQ$  durch die Querschnittsfläche  $A$  fließt:

$$\Phi_W = \frac{dQ}{dt} = -\lambda A \frac{dT}{dx}.$$

Die daraus resultierende Temperaturänderung wird bestimmt durch die spezifische Wärmekapazität  $c_w$ . Sie beträgt für Wasser  $4184 \text{ J K}^{-1}\text{kg}^{-1}$ .

Wenn der Wärmestrom ortsabhängig ist, betrachtet man die Wärmestromdichte  $\vec{j}$ :

$$\vec{j} = \frac{d\Phi_W}{dA} \vec{n} = -\lambda \vec{\nabla} T,$$

mit  $dA$  als Flächenelement und  $\vec{n}$  als Normalenvektor auf  $dA$ . Der Zusammenhang zwischen Wärmestrom  $\Phi_W$  und der Wärmestromdichte ist somit:

$$\Phi_W = \int_A \vec{j} \cdot d\vec{n}.$$

Die zu-, resp. abfließende Wärmemenge ändert die Temperatur in einem Volumenelement. Die gesamte Änderung der Wärmeenergie in einem Volumenelement, dessen Stirnseiten die Fläche  $A$  und dessen Dicke  $dx$  beträgt, ist

$$\frac{dQ}{dt} = (j(x) - j(x+dx)) \cdot A. \tag{17.2}$$

Für die Wärmestromdichte an den beiden Grenzflächen gilt

$$\begin{aligned} j(x) &= -\lambda \frac{dT}{dx} \\ j(x+dx) &= -\lambda \left( \left. \frac{dT}{dx} \right|_x + \left. \frac{d^2T}{dx^2} \right|_x dx \right) \\ &= j(x) - \lambda \frac{d^2T}{dx^2} dx. \end{aligned}$$

Einsetzen in (17.2) ergibt

$$\frac{dQ}{dt} = +\lambda \frac{d^2T}{dx^2} dx A. \tag{17.3}$$

Andererseits ist die Wärmekapazität  $C_W$  der Masse  $M = \rho dV = \rho A dx$

$$C_W = c_W M = \frac{dQ}{dT} = c_W \rho A dx$$

und somit

$$\begin{aligned} \frac{dQ}{dt} &= C_W \frac{dT}{dt} = +\lambda \frac{d^2 T}{dx^2} dx A \\ &= c_W \rho \frac{dT}{dt} dx A. \end{aligned}$$

Auflösen nach der Temperaturänderung gibt

$$\frac{dT}{dt} = \frac{\lambda}{\rho c_W} \frac{d^2 T}{dx^2}.$$

Die gleichen Beziehungen gelten für die anderen Raumdimensionen. Somit erhalten wir die dreidimensionale Wärmeleitungsgleichung

$$\frac{dT}{dt} = \frac{\lambda}{\rho c_W} \nabla^2 T = D_W \cdot \nabla^2 T.$$

Die Größe

$$D_W := \frac{\lambda}{\rho c_W}$$

wird als Wärmediffusionskonstante oder Temperaturleitfähigkeit bezeichnet.

### 17.7.6 Wärmeleitung im Gewebe

Für Wasser beträgt die Wärmediffusionskonstante laut Tabelle 17.1

$$\begin{aligned} D_W &= 0,58 \frac{\text{W}}{\text{mK}} \cdot \frac{1}{4,2} \frac{\text{gK}}{\text{J}} \cdot \frac{1}{10^6} \frac{\text{m}^3}{\text{g}} \\ &= 1,4 \cdot 10^{-7} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}. \end{aligned}$$

Da es sich um einen Diffusionsprozess handelt, wächst die Distanz nicht linear mit der Zeit, sondern mit der Quadratwurzel,  $\propto \sqrt{t}$ .

Material	Dichte [kg/m <sup>3</sup> ]	Wassergehalt [%]	$c_W$ [J/g·K]	$\lambda$ [W/mK]
Wasser	1000	100	4,183	0,58
Blut	900	55	3,22	0,62
Fett	900		1,93	0,3
Knorpel	1225	60-70	3,06	0,36
Leber	1200	80	3,42	0,44
Aorta	1000	80	3,76	0,48
Kupfer	8933		0,383	384
Diamant	3510		0,502	33000

Tabelle 17.1: Dichte, Wassergehalt, Wärmekapazität und Wärmeleitkoeffizient einiger biologischer Stoffe.

In der Tabelle 17.1 sind die Parameter für einige biologische Gewebe aufgeführt. Man kann diese Werte verwenden, um abzuschätzen, wie weit sich eingetragene Wärmeenergie ausbreitet. Der Übergangsbereich zwischen dem Fokus eines Lasers, der für Koagulation oder Gewebeabtrag verwendet wird, und dem nicht geschädigten Bereich hängt einerseits von der Absorptionslänge des verwendeten Lasers ab, andererseits von der Distanz, welche die Wärme während der Zeit des Laserpulses diffundiert. Für eine Pulsdauer von 1 s beträgt diese Distanz etwa 1 mm. Bei einer Pulsdauer von 1  $\mu$ s reduziert sich die Distanz auf 1  $\mu$ m. Wie wichtig die thermische Diffusion für eine bestimmte Laseranwendung ist, hängt somit von der Pulslänge ab, sowie von der Eindringtiefe  $d$  des Lasers, welche die anfängliche Temperaturverteilung bestimmt. Ist die Pulslänge  $\tau_p$  größer als  $d^2/D_W$ , so hat die Wärmeleitung einen wesentlichen Einfluss auf die resultierende Temperaturverteilung.

Betrachtet man längere Zeiten, so genügt die Modellierung des Gewebes als Wasser nicht mehr. Man muss dann andere Transportmechanismen (z.B. Blutkreislauf), und interne Wärmequellen berücksichtigen, um die Wärmebilanz von lebendem biologischen Gewebe zu beschreiben.

Als Ersatz für ein Skalpell verwendet man bei Operationen teilweise CO<sub>2</sub> Laser mit einer Wellenlän-

ge von  $10\mu\text{m}$ . Bei dieser Wellenlänge beträgt die Eindringtiefe in Wasser rund  $20\mu\text{m}$ . Gegenüber dem Skalpell bietet der Laser vor allem den Vorteil, dass weniger Blutungen auftreten (Koagulation durch den Laserstrahl). Da der infrarote Laser nicht sichtbar ist, wird ihm ein sichtbarer Laserstrahl überlagert.

### 17.7.7 Gewebeabtrag

Bei hohen Intensitäten wird Gewebe verdampft und dadurch abgetragen. Je nach Laser (Wellenlänge, Intensität, Pulsdauer) treten unterschiedliche Schädigungen auf.

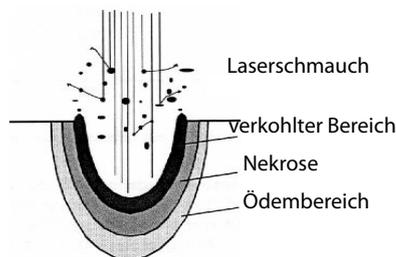


Abbildung 17.80: Typische Schädigungszonen um einen lasererzeugten Krater im Gewebe.

Abb. 17.80 zeigt einen typischen Krater, wie er durch einen Laser erzeugt wird. An der Innenseite des Kraters ist häufig eine schwarze Kohlenstoffschicht vorhanden, die durch **verbranntes, karbonisiertes Gewebe** entstanden ist. Diese verhindert eine freie Sicht auf darunter liegendes Gewebe und streut außerdem stark, so dass diese Schicht meistens vermieden werden soll oder zumindest so dünn wie möglich gehalten werden soll. Es gibt aber auch einzelne Fälle, wo diese karbonisierte Schicht erwünscht ist, zum Beispiel bei einigen Anwendungen der Gewebeablation (steriler Wundverschluss).

Unter dieser Schicht befindet sich eine **Nekroseschicht**, wo das Gewebe koaguliert ist. Es ist geschrumpft, und einzelne Gewebestrukturen sind verbacken und verklebt. Dieses Gewebe ist so stark

geschädigt, dass es nicht mehr regeneriert, sondern vom Körper abgebaut wird. Die Dicke der Nekroseschicht kann durch Wahl des Lasertyps (Wellenlänge) und dessen Betriebsart gesteuert werden.

Außerhalb des Nekrosebereichs befindet sich der **Ödembereich**, hier ist eine Wasseransammlung im Gewebe vorhanden. Dieses geschädigte Gewebe wird sich wieder erholen, allerdings dauert dies wegen der thermischen Schädigung der Versorgungsgefäße recht lange.

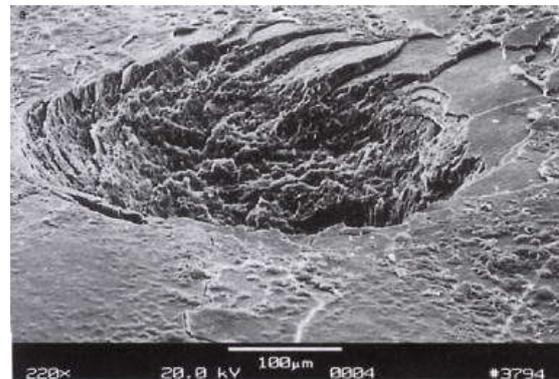


Abbildung 17.81: Laserkrater in einem menschlichen Zahn.

Abb. 17.81 zeigt einen Laserkrater in einem menschlichen Zahn. Der Krater wurde durch 20 Pulse eines Er:YAG Lasers erzeugt. Dieser Lasertyp emittiert beim Absorptionsmaximum von Wasser. Er wird im Zahn deshalb bevorzugt in bestimmten Schichten des Zahns absorbiert, welche einen besonders hohen Wasseranteil aufweisen. Bei der explosiven Verdampfung des Wassers wird das harte Zahnmateriale abgesprengt. Dies ist die Ursache für die sichtbar freiliegenden Ebenen. Im Vergleich zum Bohrer bietet der Laser den Vorteil geringerer Schmerzen, reduzierte Vibrationen und Geräuschentwicklung. Außerdem werden Laser zur Behandlung von Parodontitis verwendet.

Gewebeabtrag kann nicht nur von außen erreicht werden, sondern auch im Körperinneren, indem man den Laser über eine Glasfaser einkoppelt. In der

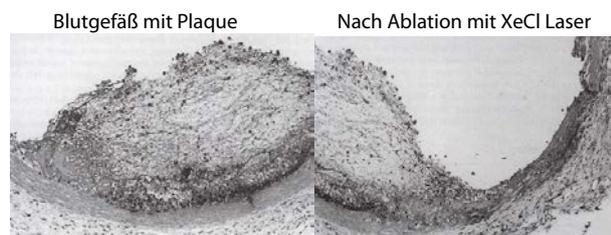


Abbildung 17.82: Entfernung von Plaque in einem Blutgefäß.

Abb. 17.82 ist als Beispiel der Abtrag von Plaque in einem verstopften Blutgefäß gezeigt.

### 17.7.8 Photoablation

Geht man zu höheren Leistungen und kürzeren Pulsen, so tritt nicht mehr thermische Verdampfung auf, sondern Photoablation. Die molekulare Basis dafür ist die elektronische Absorption, welche Moleküle entweder ionisiert oder fragmentiert, indem die Elektronen in antibindende Zustände gebracht werden.

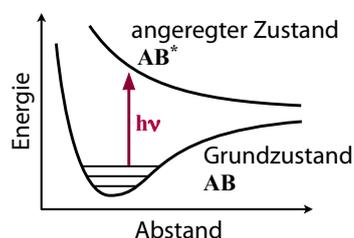


Abbildung 17.83: Übergang in antibindendes Orbital.

Abb. 17.83 zeigt das Resultat einer Anregung in ein antibindendes Orbital (=Photodissoziation). Die beiden Molekülfragmente A und B fliegen auseinander und tragen damit die eingebrachte Energie in Form kinetischer Energie weg. Solche Übergänge benötigen meist eine Photonenenergie im UV-Bereich. Photoablation wird deshalb bevorzugt mit kurzwel-

gen Lasern (z.B. Excimer Laser oder Harmonische von Festkörperlaser) durchgeführt.

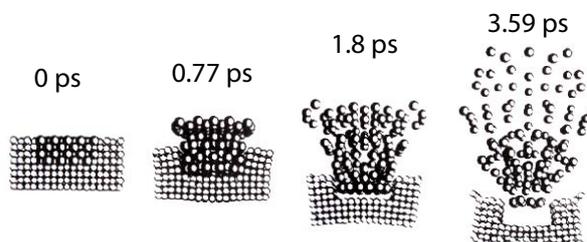


Abbildung 17.84: Simulation einer Photoablation in PMMA [12].

Die Simulation in Abb. 17.84 zeigt den Prozess anhand von PMMA. Photoablation kann auch in transparentem Material stattfinden (z.B. Glas): wenn die Intensität genügend hoch ist, können Mehrphotonenprozesse angeregt werden. Durch die Bildung eines Plasmas wird außerdem, nach einer Anfangsphase, eine sehr breite Absorption erzeugt.

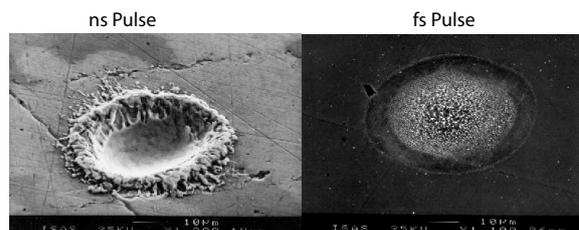


Abbildung 17.85: Vergleich der Wirkung von ns- und fs-Pulsen bei der Abtragung von Cu.

Der wesentliche Unterschied zur thermischen Behandlung ist, dass im Fall der Photoablation in kurzer Zeit soviel Energie eingebracht wird, dass das Material direkt in den gasförmigen Zustand übergeht, praktisch ohne thermische Energie mit der Umgebung auszutauschen. Dadurch bleiben Schädigungen in umliegendem Gewebe gering. Wie kurz die Pulse dafür sein müssen hängt vom Material ab. In Abb. 17.85 werden ein ns Puls und ein fs Puls verglichen, welche auf ein Cu Substrat wirken. Beim ns

Puls sind deutlich Schmelzeffekte sichtbar, während der fs-Laser ein sehr sauberes Loch erzeugt.

### 17.7.9 Hornhautkorrektur

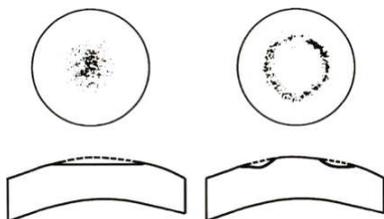


Abbildung 17.86: Hornhaut-Korrektur bei Kurzsichtigkeit (links) und Weitsichtigkeit (rechts).

Photoablation ist heute die Standardtechnik zur Korrektur der Hornhaut. Dabei wird die Krümmung der Hornhaut verändert, indem mittig oder ringförmig Gewebe abgetragen wird.

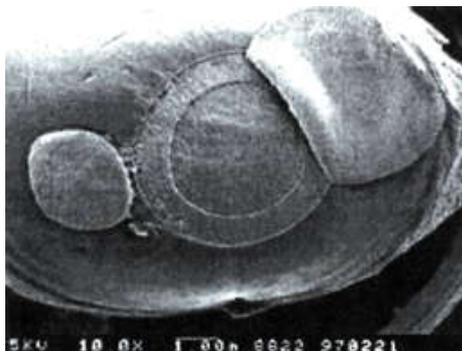


Abbildung 17.87: Korrektur der Hornhaut.

Indem man den Fokus des Lasers in das Gewebe hinein setzt, kann man mit Hilfe des Lasers auch einen Schnitt unterhalb der Oberfläche durchführen. Dies wird z.B. bei Hornhautkorrekturen gemacht: eine Schicht der Hornhaut wird teilweise abgelöst, darunter wird der Korrekturschnitt durchgeführt, und dann die Oberschicht wieder befestigt. Dies wird gerne mit einem fs-Laser durchgeführt,

welcher einen scharfen Schnitt liefert. Dadurch vermeidet man Schnittkomplikationen und erhält eine bessere Adhäsion zwischen Deckel und Hornhaut. Die Hornhautkorrektur kann auch bei astigmatischen Verzerrungen helfen.

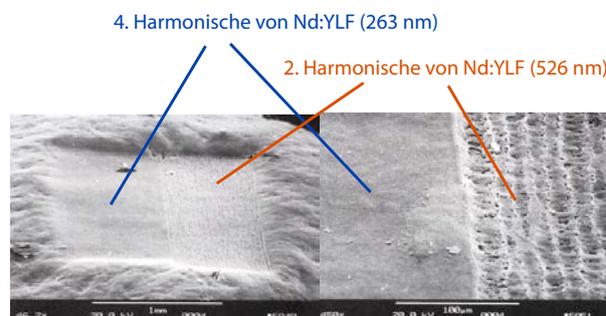


Abbildung 17.88: Photoablation auf der Hornhaut mit unterschiedlichen Wellenlängen.

Wie Abb. 17.88 zeigt, ist es von Vorteil, möglichst kurze Wellenlängen zu verwenden. Allgemein gilt, dass durch kurze Wellenlängen und hohe Leistungen die thermischen Schäden gering gehalten werden können.

### 17.7.10 Operationen im Auge

Laser werden bei verschiedenen Operationen am Auge verwendet. Dazu gehört der grüne Star (Glaukom): Kammerwasser wird ständig produziert und fließt ab. Im fließenden Gleichgewicht ist der Augendruck konstant. Ist der Abfluss gestört, so steigt der Innendruck an. Bei zu hohem Augeninnendruck wird die Netzhaut und der Sehnerv zerstört. Dies führt zu irreparablen Gesichtsfeldverlust und schließlich zu Blindheit.

Es gibt zwei grundsätzliche Behandlungsmethoden:

- Reduzierung der Produktion von Kammerwasser durch  $\beta$ -Blocker
- Verbesserung des Abflusses des Kammerwassers

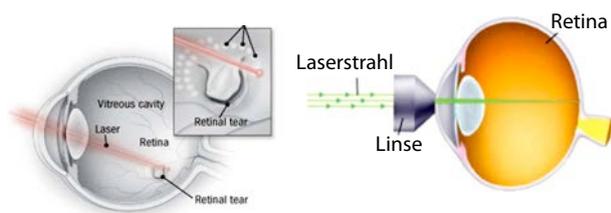


Abbildung 17.89: Punktschweissen an der Netzhaut.

Die erste Methode ist pharmazeutisch (Augentropfen), die zweite Methode wurde in der Vergangenheit chirurgisch durchgeführt und wird heute mit Laser-Methoden behandelt.

Einige weitere Operationen am Auge sind

- Lasertrabekuloplastik (LTP): Ein Laserstrahl wird auf das Trabekelwerk gerichtet, um den Abfluss zu verbessern.
- Kontrollierte Zyklphotokoagulation (Coco): Eine Lasersonde wird von außen auf den Ziliarkörper gerichtet und mit kurzen Laserpulsen werden Zellen verödet, die das Augenwasser bilden.
- Goniotripanation: ein neuer Abflussweg wird mit einem Laser angelegt.
- Laser werden verwendet, um durch Photokoagulation Blutungen in der Retina zu stoppen oder die Ablösung der Retina zu stoppen, indem sie an einzelnen Punkten angeschweisst wird.

### 17.7.11 Weitere Anwendungen

Laser werden auch in der Orthopädie verwendet, vor allem für minimal-invasive Operationen. Ein Beispiel ist die Laserablation von Knochengewebe bei Deformierungen, wie seitliche Verkrümmungen der Wirbelsäule.

Für Ablation am Knochen verwendet man vor allem Laser, die von Hydroxylapatit stark absorbiert wer-

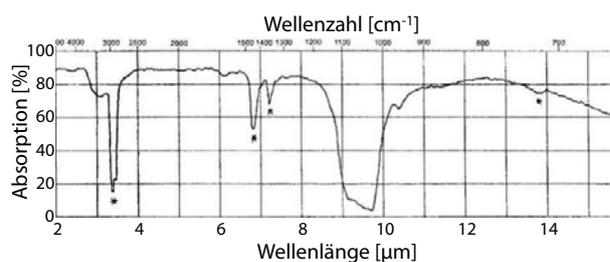


Abbildung 17.90: Absorptionsspektrum von Hydroxylapatit.

den. Dafür kommt z.B. der CO<sub>2</sub>-Laser in Frage, welche im Bereich der starken Absorptionsbande bei 9-10 µm arbeitet.

Laser können auch zur Entfernung von Tätowierungen verwendet werden. Hierbei sollte auch die chemische Natur der Farbe berücksichtigt und der Laser so gewählt werden, dass er vom Farbstoff absorbiert wird. Ebenso spielt die Tiefe eine Rolle, in der die Farbe eingebracht wurde: Amateurtätowierungen sind meist zu tief im Gewebe, was die Entfernung erschwert. Profitätowierungen brauchen wegen hoher Pigmentdichte dennoch eine größere Zahl von Anwendungen.

Tabelle 17.2 führt zu jedem Wechselwirkungsmechanismus einige klinische und sich in Erprobung befindliche Lasertherapien auf. Die für die jeweiligen Anwendungsgebiete typischen Laser sind dort ebenfalls zu finden.

Je nach medizinischer Problemstellung werden die verschiedenen Arten der Laserlicht-Gewebe-Wechselwirkung eingesetzt. Tabelle 17.3 gibt einen Überblick über Verfahren, die sich im Einsatz in der Therapie bewährt haben. Es fällt auf, dass die Koagulation in allen Bereichen eingesetzt wird, hauptsächlich zur Blutstillung und zum sterilen Wundverschluss. Sie wird aber auch eingesetzt, um größere Wucherungen zu schrumpfen damit zum Beispiel die Atemwege wieder frei zu machen. Laserablation und Laserschneiden werden in der minimal-invasiven Chirurgie eingesetzt.

Wechselwirkung	Wechselwirkungs-dauer $\tau$ , Pulsdauer	typische Laser	Anwendungsgebiete
photochemisch	cw:sec	Farbstofflaser Ti:SA	PDT von Tumoren (z.B. Lunge, Ösophagus, Haut, Blase usw.)
thermisch: Koagulation ( $T > 60^\circ\text{C}$ )	ms	Nd:YAG	Hämostase, Koagulation von Tumoren (LITT, z.B. Neurochirurgie)
Vaporisation ( $T > 100^\circ\text{C}$ )	cw:ms-sec	Ar, Kr-Ionen CO <sub>2</sub> -Laser	Koagulation der Retina Resektion von Tumoren (Neurochirurgie, Gynäkologie)
Ablation (thermo- mechanisch)	$\mu\text{s}$ -ms	Er:YAG, Ho:YAG, Er:YSGG, o.ä.	Abtragung von Knochen und Weichteilgewebe*, z.B. Stapedotomie (HNO)
photoablativ	ns	Excimerlaser (z.B. ArF, XeCl)	Angioplastie*, refraktive Hornhautchirurgie*
	ps	4./5. Harmonische Nd:YAG, Nd:YLF	
photodisruptiv/ plasmainduziert	ns, ps, fs	Nd:YAG, Nd:YLF, Ti:Sa (Farbstofflaser)	Kapsulotomie, Iridotomie, intraokuläre Ablation* (Ophthalmologie), Resektion von Tumoren* (Neurochirurgie [1]), Fragmentation von Gallen- und Nierensteinen (Lithotripsie)*

\* In Erprobung

Tabelle 17.2: Beispiele für therapeutische Anwendungen von Lasern.

Ein Beispiel dafür ist die Laser-Lithotripsie für die Entfernung von Nierensteinen. Dabei wird ein Laser über eine Faser in einem Endoskop zum Stein geführt und dieser durch Laserpulse zerkleinert. Die Reste werden mit dem Harn ausgeschieden. Für diese Anwendung werden vor allem Holmium-Laser verwendet.

Disziplin	Koagulation	Schneiden, Vaporisation	Ablation	Disruption
Chirurgie	⊗	⊗		
Gynäkologie	⊗	⊗		
Urologie	⊗			⊗
HNO-Heilkunde	⊗	⊗	⊗	
Ophthalmologie	⊗		⊗	⊗
Zahnmedizin	⊗	⊗	⊗	
Orthopädie	⊗		⊗	
Gastroskopie	⊗	⊗		
Dermatologie	⊗		⊗	⊗

Tabelle 17.3: Relevante Aspekte der Licht-Gewebe-Wechselwirkung in verschiedenen therapeutischen Anwendungen.