

# 12 Laser in der Medizin

## 12.1 Laser

Seit ihrer Entwicklung ab 1960 wurden Laser sehr rasch 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.

### 12.1.1 Eigenschaften von Laserlicht

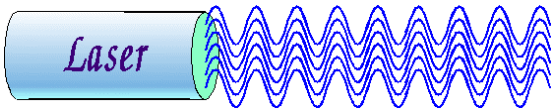


Abbildung 12.1: Laser als kohärente Lichtquelle

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.

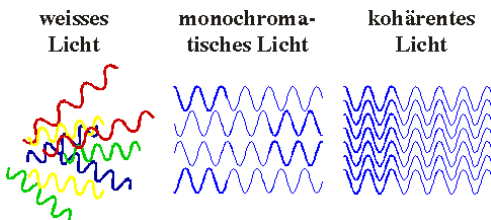


Abbildung 12.2: Kohärenz

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.

### 12.1.2 Laser: Funktionsweise

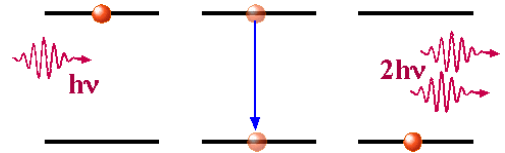


Abbildung 12.3: Stimulierte Emission

Die Erzeugung von Laserlicht basiert auf dem Prinzip der stimulierten Emission: Trifft ein Photon auf ein Elektron in einem angeregten Zustand (in einem Atom, Molekül oder Festkörper), so kann es dieses dazu anregen, in den Grundzustand überzugehen. Die dabei freiwerdende Energie wird in der Form eines Photons emittiert, welches die gleiche Frequenz und Phase besitzt wie das eingehende Photon: dieses wird praktisch geklont.

Der Prozess der stimulierten Emission steht in Konkurrenz zur Absorption, bei welchem ein Photon vom Material aufgenommen wird. Die Wahrscheinlichkeit für die beiden Prozesse ist gegeben durch einen Koeffizienten, der nur vom Übergang abhängt, und die Population des Ausgangszustandes, d.h. des Grundzustandes für den Fall der Absorption, resp. des angeregten Zustandes für die stimulierten Emission. Da das einfallende Licht durch die Absorption abgeschwächt, aber durch die stimulierten Emission verstärkt wird, erhalten wir eine Gesamtbilanz für die Intensität des Lichtes:

$$\frac{dI}{dl} \propto p_e - p_g \cdot$$

Hier bezeichnet  $p_e$  die Population des angeregten Zustandes,  $p_g$  diejenige des Grundzustandes. Offenbar erhalten wir eine Verstärkung ( $dI/dl > 0$ ), wenn

$p_e > p_g$ . Da im Normalfall  $p_e < p_g$  gilt, wird normalerweise Licht beim Durchgang durch ein Medium abgeschwächt. Ist hingegen die Bedingung  $p_e > p_g$  erfüllt, so spricht man von einem Inversionszustand. Dies ist die wesentliche Voraussetzung für die Erzeugung von Laserlicht.

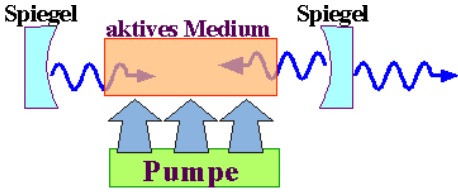


Abbildung 12.4: Laserresonator

Um diesen Prozess effizient ablaufen zu lassen, muss das Verstärkungsmedium jeweils in den angeregten Zustand gebracht werden. Dafür wird eine ‘Pumpe’ benötigt, welche die Energie in das Medium hineinbringt.

Bei einem einzelnen Durchgang durch das Medium wird das Licht nur wenig verstärkt (typischerweise 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 Verstärkung erreicht wird.

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.

### 12.1.3 Beispiel: Rubinlaser

Einer der ersten Laser war der Rubinlaser, der in der Figur schematisch gezeigt ist. Das aktive Verstärkermaterial besteht aus Rubin, welches durch die Einstrahlung von Licht elektronisch angeregt wird. Der

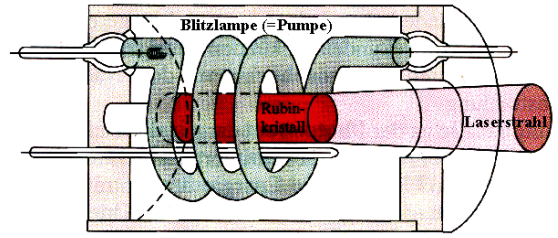


Abbildung 12.5: Rubinlaser

Laserstrahl wird aus der Stirnfläche des Rubinstabes emittiert.

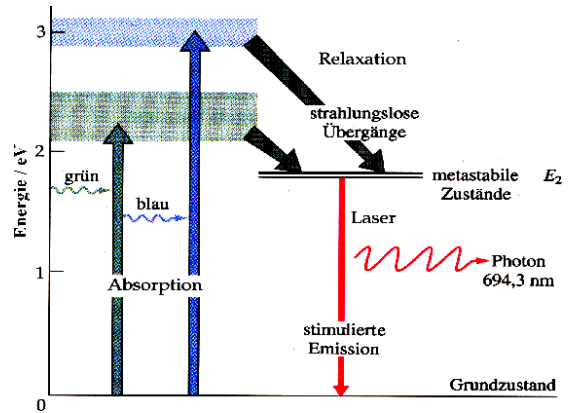


Abbildung 12.6: Energieniveauschema des Rubinlasers

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

Von diesem Zustand können die Atome 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. Der Laserübergang liegt bei 694.3 nm.

Je nach Verstärkermaterial unterscheidet man zwischen Festkörper-, Gas- und Farbstofflasern. Bei den Festkörpern sind Halbleiterlaser in den letzten Jahren immer wichtiger geworden. Da sie direkt elektrisch gepumpt werden dienen sie auch für viele andere Laser als Pumpquelle.

### 12.1.4 Gepulste Laser

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

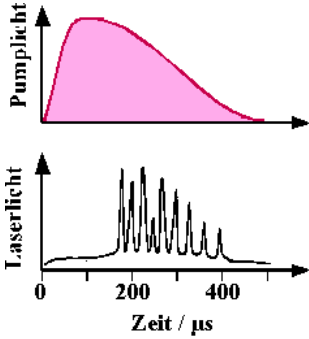


Abbildung 12.7: Puls eines Rubinlasers, mit Pumpuls (Blitzlicht).

- Man verwendet eine gepulste Pumpe. Dies ist z.B. beim Rubinlaser der Fall, welcher mit Blitzlampen gepumpt wird. Dreiniveaulaser 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.

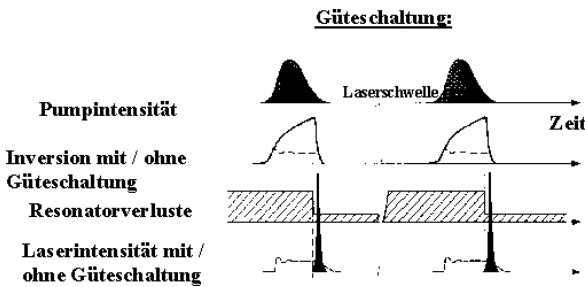


Abbildung 12.8: Güteschaltung

- Gütegeschaltete Laser: Man kann die Verstärkung eines Lasermediums gezielt erhöhen, indem man zunächst die Güte des Laserresonators künstlich reduziert, so dass die Laserschwelle nicht erreicht wird. Erst wenn die Inversion maximal ist (und damit die Verstärkung) wird die Güte des Resonators erhöht, so

dass Laseremission stattfindet. Durch die höhere Verstärkung wird der Puls entsprechend intensiver. Diese Technik 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.

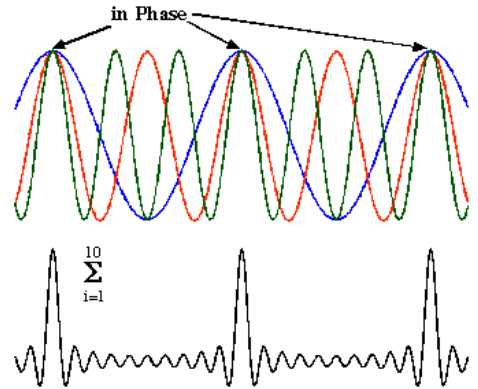


Abbildung 12.9: Modenkopplung

- Modengekoppelte Laser: 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. 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.

Dies erlaubt einem z.B., Messungen mit sehr hoher Zeitauflösung durchzuführen

In der Figur ist das elektrische Feld eines Femtosekunden-Laserpulses dargestellt. Damit erreicht man somit eine Zeitauflösung, welche rund 10 Größenordnungen höher ist als mit Blitzlicht.

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, so dass mit relativ geringer mittlerer Leistung sehr hohe Intensitäten erreicht

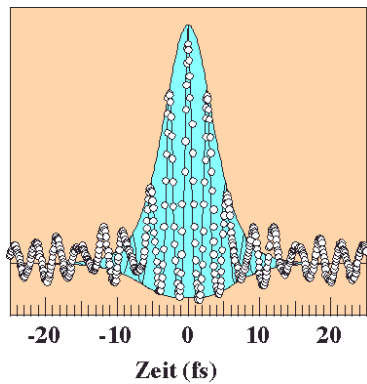


Abbildung 12.10: Elektrisches Feld eines Femtosekundenpulses.

werden. Als Beispiel betrachten wir einen sogenannten "Tabletop Terawatt Laser": Bei einer mittleren Leistung von ca. 1 W wird diese in Pulse von ca.  $10^{-13}$  s konzentriert. Die Spitzenleistung erreicht damit 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.

### 12.1.5 Anwendungsbeispiele

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

Dort wurde der Rubinlaser zur Koagulation der Netzhaut im Rahmen von Tierexperimenten eingesetzt. 1962 wurden erste Patienten gelasert, 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 Xenonlampen 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 Fach-

Lasertyp	entwickelt	erster medizinischer Einsatz
Rubin-Laser	1960	1961 Ophthalmologie 1963 Dermatologie
He-Ne-Laser	1961	1964 Biostimulanz
$\text{CO}_2$ -Laser	1963	1965 Chirurgie
$\text{Ar}^+$ -Laser	1964	1965 Ophthalmologie, 1968 Onkologie, 1975 Gastroenterologie, 1979 Angioplastie
Nd/YAG-Laser		1973 Endoskopie, 1976 Urologie
Nd/YAG-Laser gütegeschaltet		1977 Ophthalmologie
Excimer-Laser	1975	1983 Ophthalmologie

Abbildung 12.11: Erster medizinischer Einsatz einiger Laser.

gebieten eingesetzt, meistens recht kurz nach der Entwicklung neuer Lasertypen. Heute werden gezielt Laser für die medizinische Anwendung entwickelt, wie zum Beispiel die Festkörperlaser Holmium/YAG und Erbium/YAG, deren Emissionslinien im nahen Infrarot liegen und die daher eine sehr kurze Eindringtiefe in biologisches Gewebe besitzen.

## 12.2 Diagnostik

### 12.2.1 Fluoreszenz

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.

In der Figur ist das Bild eines Neurons gezeigt, 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

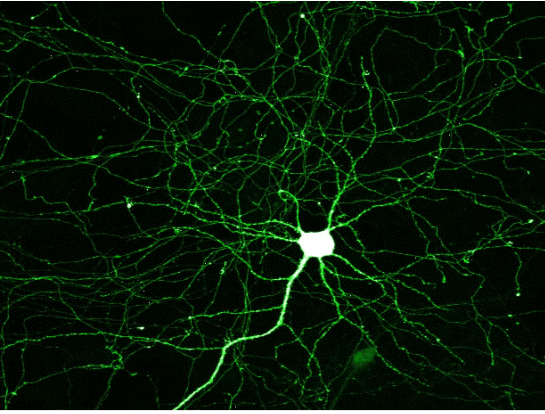


Abbildung 12.12: Neuron, welches das Markerprotein GFP exprimiert. ([http://www.greenspine.ca/en/-mGFP\\_neuron2.html](http://www.greenspine.ca/en/-mGFP_neuron2.html))

der Labor-Analytik und in der medizinischen Forschung verwendet.

Energietransfer zwischen Molekülen (FRET = Förster 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) wieder absorbiert.

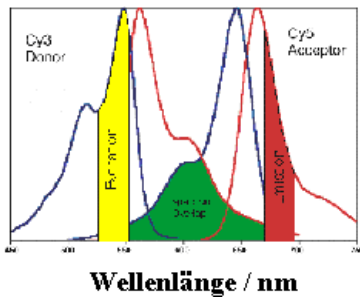


Abbildung 12.13: Absorptions- und Emissionslinien von Donor und Akzeptor für resonante Energieübertragung.

Dieser Prozess läuft relativ effizient ab wenn

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

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

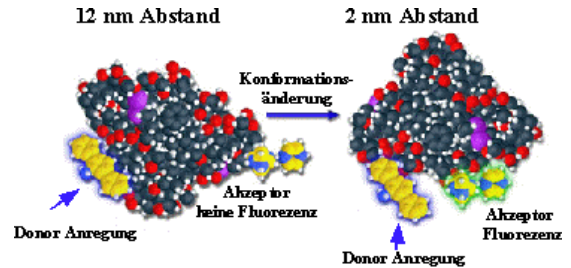


Abbildung 12.14: Beispiel einer FRET Anwendung: Konformationsänderung eines Proteins.

Figur 12.14 zeigt ein Beispiel für eine Anwendung: Am Protein sind zwei Stellen markiert, mit einem Donor und einem Akzeptor. In der linken Figur sind die beiden Molekülteile zu weit voneinander entfernt als dass ein Energietransfer 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.

## 12.2.2 Optische Pinzetten

Dielektrische Teilchen können ihre Energie erniedrigen wenn sie sich in einem elektrischen Feld befinden: Dieses induziert ein elektrisches Dipolmoment  $\vec{d}$ . Dieses orientiert sich bevorzugt parallel zum äußeren Feld  $\vec{E}$  und erniedrigt damit seine Energie um den Betrag  $U = -\vec{E} \cdot \vec{d}$ . Je stärker das Feld, desto niedriger wird damit die Energie des Teilchens.

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

Solche optischen Pinzetten eignen sich gut, um mit hoher räumlicher Auflösung Teilchen gezielt zu bewegen. Gleichzeitig können auch die dabei auftre-

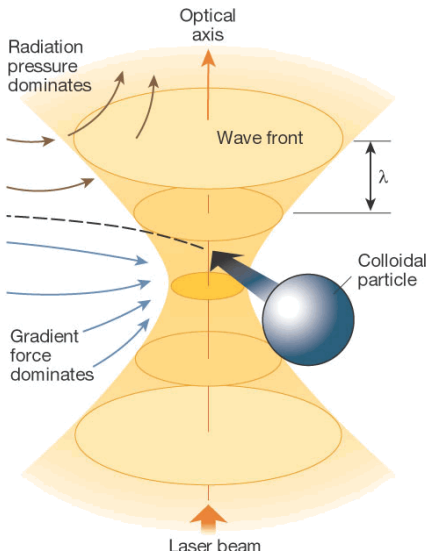


Abbildung 12.15: Optische Pinzette

tenden Kräfte gemessen werden. Ein solches Beispiel wurde im Kapitel Muskeln diskutiert, wo optische Pinzetten verwendet wurden, um die Bewegung einzelner Muskelfasern zu untersuchen.

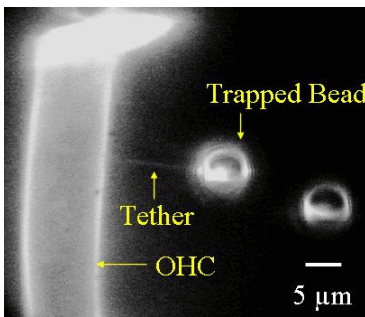


Abbildung 12.16: Kraftmessung an Haarzelle (Biophysical J. 82, 1386 (2002).).

Die Figur 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 bestimmt werden, sofern das Fallenpotenzial bekannt ist. Dieses erhält man z.B. über eine Messung der Oszillationsfrequenz.

### 12.2.3 Mechanische Eigenschaften von Zellen

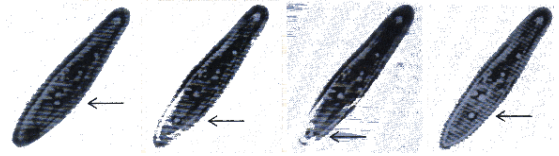


Abbildung 12.17: Manipulation von Zellbestandteilen mit einer Laserpinzette.

Mit Hilfe von Laserpinzetten kann man auch im Inneren einer Zelle einzelne Organellen bewegen. In diesem Beispiel (S. Chu, Scient. Am. Feb. 1992) wird ein Organell ans Ende der Zelle transportiert. 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.

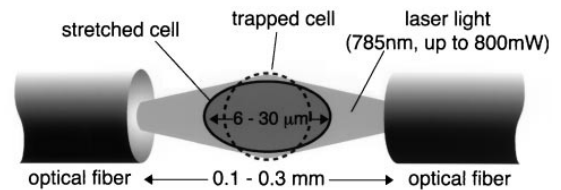


Abbildung 12.18: Zell-Strecker mit Hilfe divergierender Laserstrahlen (Biophysical J. 81, 767 (2001).).

Eine globale Messung der Stärke des Zellskeletts ist möglich indem man die Zellen mit Hilfe von zwei divergierenden Laserstrahlen auseinanderzieht und ihre Deformation bestimmt. Da die Laserintensität an den Faserenden am höchsten ist wird die Zelle an beiden Enden angezogen.

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.

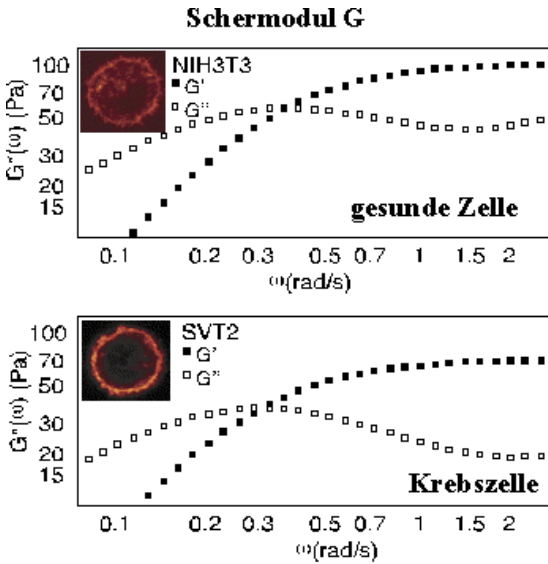


Abbildung 12.19: Vergleich der Schermoduli von gesunden und Krebszellen (Wotawah et al., PRL 94, 098103 (2005)).

In der Figur wird der Real- und Imaginärteil des Schermoduls (jeweils berechnet aus der gemessenen Verformung der Zellen) als Funktion der Frequenz gezeigt. 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.

### 12.2.4 Optische Kohärenztomographie

Da Licht in menschlichem Gewebe stark gestreut wird, ist es schwierig, optische Bilder des Körperinneren zu erhalten. Bis in eine Tiefe von einigen mm ist es aber trotzdem möglich, wenn man optische Kohärenztomographie (OCT) verwendet. Dabei handelt es sich um eine interferometrische Tech-

nik, 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.

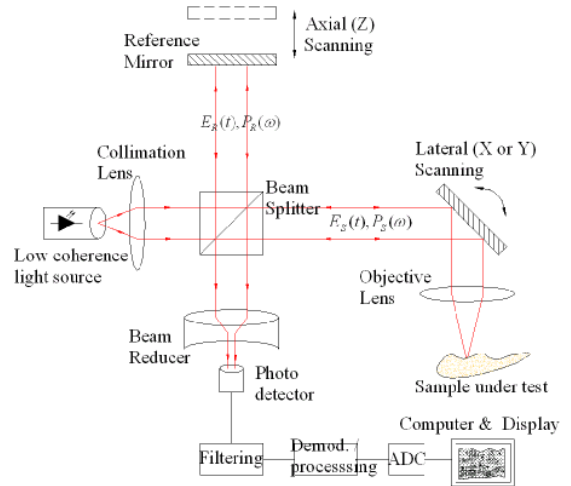


Abbildung 12.20: Experimenteller Aufbau für optische Kohärenztomographie.

Das Licht wird auf das zu untersuchende Gewebe fokussiert und das reflektierte Licht mit einem Referenzstrahl überlagert. 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

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

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.

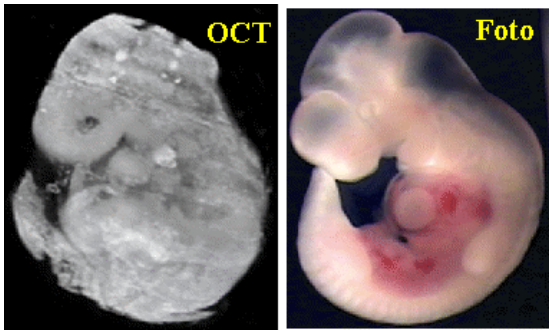


Abbildung 12.21: OCT Bild eines Maus-Embryos im Vergleich mit einem Foto.

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

## 12.3 Therapie

### 12.3.1 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.

Im sichtbaren Bereich ist die Absorption in Wasser so gering, dass sich eine mittlere Eindringtiefe von  $> 10\text{ m}$  ergibt. Im infraroten Spektralbereich werden Schwingungen im Wasser angeregt. Dadurch steigt die Absorption an und erreicht bei einer Wellenlänge von  $2.9\text{ }\mu\text{m}$  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.

Je nachdem, wie groß die Dimension  $d$  der Streuteilchen relativ zur Wellenlänge  $\lambda$  des Lichtes ist, wer-

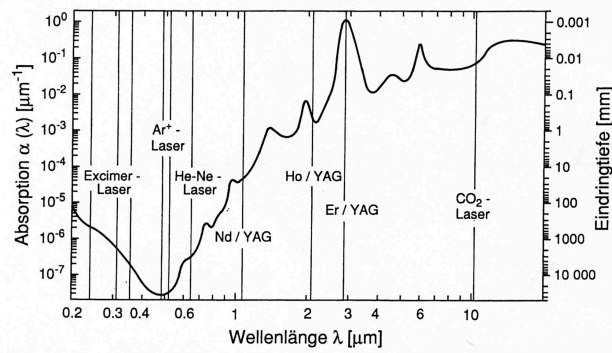


Abbildung 12.22: Absorptionskoeffizient und mittlere Eindringtiefe von sichtbarer und infraroter Strahlung in Wasser. Zusätzlich sind die Emissionslinien einer Reihe von Lasern durch senkrechte Striche gekennzeichnet, die für den medizinischen Einsatz von Bedeutung sind.

Verhältnis	Art der Streuung	Abstrahlcharakteristik
$d < \lambda$	Rayleigh-Streuung	gleichmäßig, $1 + \cos\Theta$ , wichtig im UV und blauen Spektralbereich, da Streuamplitude $\sim 1/\lambda^4$
$d \approx \lambda$	Mie-Streuung	in Vorwärts- und Rückwärtsrichtung
$d > \lambda$	Mie-Streuung	primär in Vorwärtsrichtung

Abbildung 12.23: Arten der Lichtstreuung.

den unterschiedliche Arten der Streuung mit der jeweils zugehörigen Abstrahlcharakteristik wirksam. Da Rayleigh-Streuung mit abnehmender Wellenlänge rasch ansteigt wird im ultravioletten Bereich die Eindringtiefe und freie Weglänge des Lichtes im Gewebe rasch kürzer.

Neben der Streuung spielen in diesem Bereich auch weitere Absorber eine Rolle, wie hier für Melanin und Hämoglobin gezeigt. Fast alle Moleküle absorbieren im nahen UV.

### 12.3.2 Energiedeposition

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



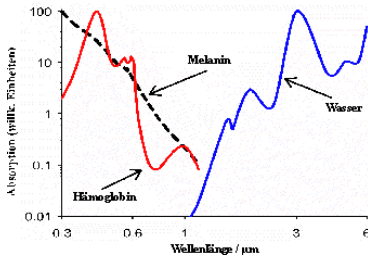


Abbildung 12.24: Absorptionslinien im Gewebe.

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

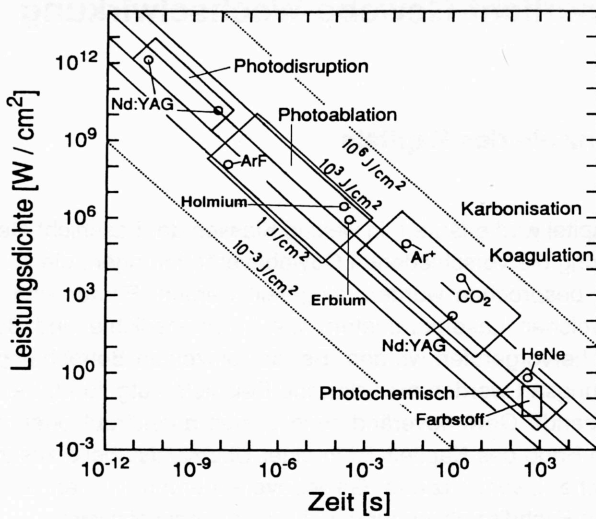


Abbildung 12.25: Intensitäten und Wechselwirkungszeiten für therapeutische Laseranwendungen.

Die Figur zeigt, dass die Intensitäten (vertikale Achse) und die Einwirkungsdauer (horizontale Achse) 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 in dem

großen Gebiet der photodynamischen Therapie eingesetzt, und Anwendungen in der Schmerztherapie, beschleunigten Wundheilung und 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, 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.

Bei hohen Leistungsdichten von über  $10^6 \text{ W/cm}^2$  wird **Photoablation** erreicht. Dieser Prozess wird auch als **Photomechanik** bezeichnet. Ein begrenztes Gewebevolumen wird schlagartig aufgeheizt und verdampft. Durch die kurze Zeit, die das Verdampfen benötigt, wird keine 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 im Bereich von  $10^9 \text{ W/cm}^2$  erreicht man mit gütegeschalteten Festkörperlasern. Diese Intensität entspricht einer elektrischen Feldstärke von etwa  $10^9 \text{ V/m}$ , vergleichbar mit der Größe des atomaren elektrischen Feldes, 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.

### 12.3.3 Photodynamische Therapie

Bei geringen Intensitäten erfolgt keine Gewebeveränderung durch den Laser. Man verwendet trotzdem Dauerstrichlaser niedriger Intensität für die sogenannte photodynamische Therapie. Dabei werden sogenannte Photosensitizer verwendet: diese Moleküle werden durch das Laserlicht aktiviert und können z.B. Radikale freisetzen, welche dann im Bereich des Laserlichts Zellen abtöten.

Wichtig bei dieser Anwendung ist, das Licht möglichst präzise in den zu behandelnden Bereich zu bringen. Je nach Gewebe und Wellenlänge des Lichtes kann dieses mehrfach gestreut werden und deshalb durch einen gewissen Bereich diffundieren.

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.

### 12.3.4 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 Sichtaren, UV, und nahen Infraroten), 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 aus Makromolekülen, die häufig durch Wasserstoffbrückenbindungen 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 6), 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  $100 - 150^\circ$  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

Temperatur [C]	optische Änderung	biochemische und physikalische Änderung
< 37°	keine	keine
40 - 45°	keine	Enzymschädigung, Ödemausbildung, Membranauflockerung und je nach der Einwirkzeit Zelltod
60 - 65°	weißgraue Färbung, erhöhte Streuung	Proteindenaturierung, Beginn von Koagulation und Nekrose
80°		Kollagen-denaturierung, Membrandefekte
90 - 100°		Zellwasser verdampft, Austrocknung
> 150°	schwarze Färbung, erhöhte Absorption	Karbonisierung
> 300°	Rauch, Gasentwicklung	Verdampfen, Vergasen

Abbildung 12.26: Temperaturbedingte Gewebeveränderungen.

Produkt aus Temperaturüberschreitung und Einwirkzeit für den Gewebedefekt bestimmend ist.

Auf molekularer Ebene werden vor allem Proteine beeinflusst. Bei Temperaturen oberhalb von  $40^\circ$  finden Koformationsänderungen statt, oberhalb von  $50^\circ$  verlieren verschiedene Enzyme ihre Funktionsfähigkeit, und oberhalb von etwa  $60^\circ$  tritt Denaturierung auf.

Als erstes tritt Koagulation auf. Dafür verwendet man bevorzugt grünes Laserlicht, welches von roten Blutzellen gut absorbiert wird. Koagulation wird u.a. induziert, um Blutungen zu stoppen.

Lebergewebe nach Behandlung mit Nd:YAG Laser  
Laserleistung: 5,5 W, Dauer 10 Min.

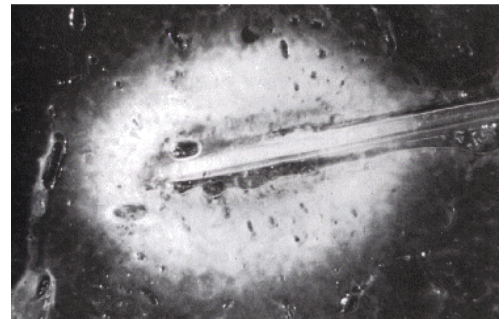


Abbildung 12.27: Koagulation in Lebergewebe.

In der Figur ist als Beispiel eine Anwendung an Lebergewebe gezeigt. Koagulation kann verwendet werden, um Blutgefäße zu verschließen oder er-

kranktes Gewebe zu veröden, so dass es anschließend vom Körper abgebaut wird.

### 12.3.5 Wärmeleitung

Bei den meisten Einsätzen von Lasern in der Medizin wird das kontrollierte und vor allem räumlich begrenzte Aufheizen des Gewebes benutzt. Wenn in einem Material mit dem **Wärmeleitkoeffizienten**  $\lambda$ , der **Dichte**  $\rho$  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:

$$\Phi_W = \frac{dQ}{dt} = -\lambda A \frac{\partial T}{\partial x}.$$

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

Wenn der Wärmestrom ortsabhängig ist, dann zerlegt man  $A$  in kleine Stücke und betrachtet die Wärmestromdichte  $\vec{j}$ :

$$\vec{j} = -\lambda \nabla T.$$

Der Zusammenhang zwischen Wärmestrom  $\Phi_W$  und der Wärmestromdichte ist somit:

$$\Phi_W = \int \vec{j} \cdot d\vec{A}$$

Betrachtet man den Wärmestrom durch eine Fläche  $A$  der Dicke  $dx$ , so ist

$$\Phi_W = (j(x) - j(x + dx)) \cdot A.$$

Für die Wärmestromdichte vor und hinter dieser Fläche gilt

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

Damit erhält man

$$\Phi_W = +\lambda \frac{d^2T}{dx^2} dx A. \tag{12.1}$$

Andererseits ist die Wärmekapazität  $C_W$  des Volumens  $A \cdot dx$

$$C_W = \rho c_w A dx.$$

Mit dessen Definition,  $\frac{dQ}{dT} = C$ , bekommt man durch Einsetzen in 12.1 die **Wärmeleitgleichung**

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

Die Größe  $D_W := \lambda / (\rho c_w)$  wird als **Wärmediffusionskonstante** oder **Temperaturleitfähigkeit** bezeichnet. Für Wasser erhalten wir mit den Werten aus der Tabelle  $D_W = \frac{0,58}{4,2 \cdot 10^6} = 1,4 \cdot 10^{-7} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$ . Da es sich um einen Diffusionsprozess handelt wächst die Distanz nicht linear mit der Zeit, sondern mit der Quadratwurzel.

Material	Dichte [kg/m <sup>3</sup> ]	Wassergehalt [%]	c <sub>w</sub> [J/g·K]	λ [W/m·K]
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

Abbildung 12.28: Dichte, Wassergehalt, Wärmekapazität und Wärmeleitkoeffizient einiger biologischer Stoffe.

In der Tabelle 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  $1 \mu\text{s}$  reduziert sich die Distanz auf  $1 \mu\text{m}$ . 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  $\tau_p > \frac{d^2}{D_w}$ , 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 zum einen andere Transportmechanismen berücksichtigen (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  $\text{CO}_2$  Laser mit einer Wellenlänge 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). Die Technik ist dabei vergleichbar zur Ultraschalltechnik. Da der infrarote Laser nicht sichtbar ist, wird ihm ein sichtbarer Laserstrahl überlagert.

### 12.3.6 Gewebeabtrag

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

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

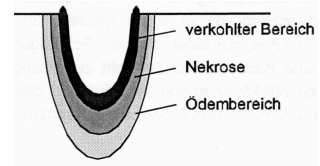


Abbildung 12.29: Typische Schädigungszonen um einen lasererzeugten Krater im Gewebe.

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 gewählt 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.

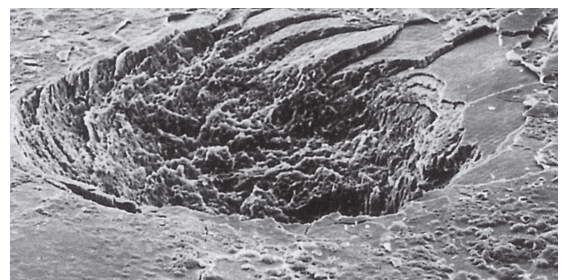


Abbildung 12.30: Laserkrater in einem menschlichen Zahn.

Die Figur zeigt als Beispiel 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 be-

sonders hohen Wasseranteil aufweisen. Bei der explosiven Verdampfung des Wassers wird das harte Zahnmaterial abgesprengt. Dies ist die Ursache für die sichtbar freiliegenden Ebenen.

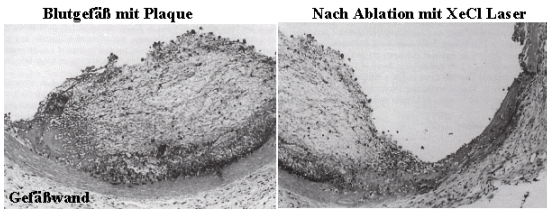


Abbildung 12.31: Plaque Entfernung in einem Blutgefäß.

Gewebeabtrag kann nicht nur von außen erreicht werden, sondern auch im Körperinneren, indem man den Laser über eine Glasfaser einkoppelt. In der Figur ist als Beispiel der Abtrag von Plaque in einem verstopften Blutgefäß gezeigt.

### 12.3.7 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.

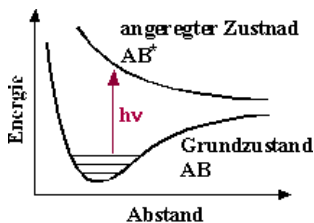


Abbildung 12.32: Übergang in antibindendes Orbital.

Die Figur 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 hohe Harmonische von Festkörperlasern) durchgeführt.

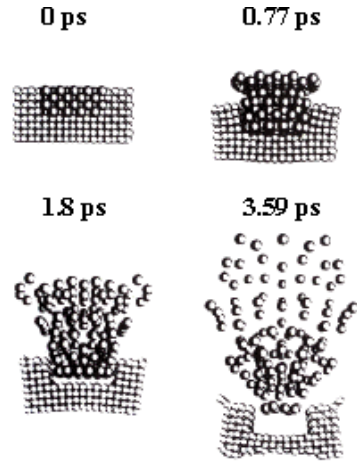


Abbildung 12.33: Simulation einer Photoablation in PMMA (Garrison&Srinivasan, 1985).

Die Simulation 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.

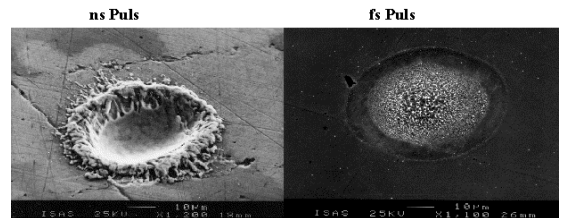


Abbildung 12.34: Vergleich der Wirkung von ns und fs Puls bei Abtrag von Cu.

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 der Figur 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.

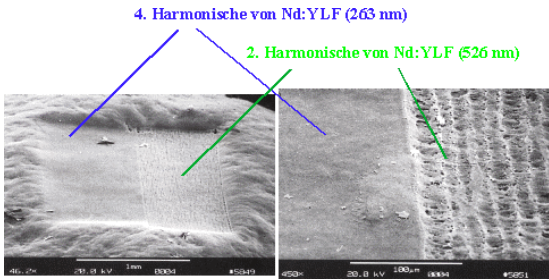


Abbildung 12.35: Photoablation auf der Hornhaut mit unterschiedlichen Wellenlängen.

Photoablation ist heute die Standardtechnik zur Korrektur der Hornhaut. Wie das Bild 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.

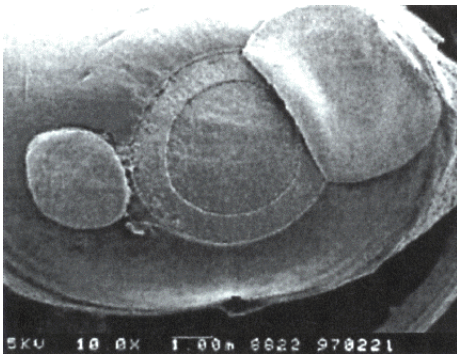


Abbildung 12.36: Hornhaut Korrektur.

Indem man den Fokus des Lasers in das Gewebe hineinsetzt 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.

### 12.3.8 Weitere Anwendungen

In der nachfolgenden Tabelle werden jedem Wechselwirkungsmechanismus einige klinische und sich in Erprobung befindliche Lasertherapien exemplarisch aufgeführt. Die für die jeweiligen Anwendungsgebiete typischen Laser sind dort ebenfalls zu finden.

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 ps	Excimerlaser (z.B. ArF, XeCl) 4./5. Harmonische Nd:YAG, Nd:YLF	Angioplastie*, refraktive Hornhautchirurgie*
photodisruptiv/plasmainduziert	ns, ps, fs	Nd:YAG, Nd:YLF, Ti:Sa (Farbstofflaser)	Kapsulotomie, Iridotomie, intrastomale Ablation* (Ophthalmologie), Resektion von Tumoren* (Neurochirurgie [1]), Fragmentation von Gallen- und Nierensteinen (Lithotripsie)*

\* In Erprobung

Abbildung 12.37: Beispiele für Lasertherapie.

Je nach medizinischer Problemstellung werden die verschiedenen Arten der Laserlicht-Gewebe-Wechselwirkung eingesetzt. Die folgende Tabelle 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 werden. Die Anwendungen des Ablatierens und Laserscheidens werden in der minimalinvasiven Chirurgie eingesetzt.

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

Abbildung 12.38: Einsatz der Licht-Gewebe-Wechselwirkungen in der Therapie.