
Lasieranwendung in der Medizin

Reinhart Poprawe

1. Einführung

Gerade einmal 50 Jahre ist es her, dass zum ersten Mal ein Laser realisiert wurde. In der Zwischenzeit ist die Strahlquelle mit dem kohärenten Licht aus unserem Leben und unserer Wirtschaft nicht mehr wegzudenken. In allen relevanten Bereichen der Produktion haben sich mittlerweile Laserverfahren etabliert, wie beispielsweise das Schneiden, Schweißen, Löten, Bohren, Härten, Legieren, Auftragschweißen, selektives Laserschmelzen, Polieren über die Biofunktionalisierung von Oberflächen bis hin zu Kombinations- und Hybridverfahren. Die Vielfalt der Anwendungsmöglichkeiten hat zu einer entsprechenden Vielzahl von Strahlquellen geführt, die heute zunehmend kommerziell etabliert oder hinsichtlich ihrer Parameter – wie Strahlleistung, Wellenlänge, Fokussierbarkeit, Pulsbarkeit – in Labor- und Entwicklungszentren für neue Entwicklungen verfügbar sind. Das Konzept des *tailored light* („maßgeschneidertes Licht“) führt heute zu einer systematisch strukturierten Vorgehensweise in der Entwicklung von Innovationen im Bereich von Lasieranwendungen und auch in der dazugehörigen Spezifikation neuer Strahlquellen, Quelleneigenschaften und deren gerätetechnischer Umsetzung. Dieser Dualismus leitet die Entwicklung auf dem Gebiet der Lasertechnik, charakterisiert die Prozesse und Strukturen, in denen diese Entwicklungen heute ablaufen, und ist daher der Schlüssel für eine Vielzahl neuer Entwicklungen in der Zukunft.

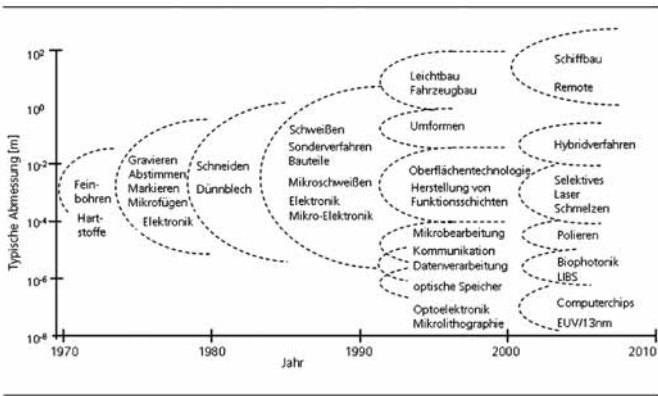


Abb. 1: Einsatzbereiche der Lasermaterialbearbeitung in den letzten 40 Jahren

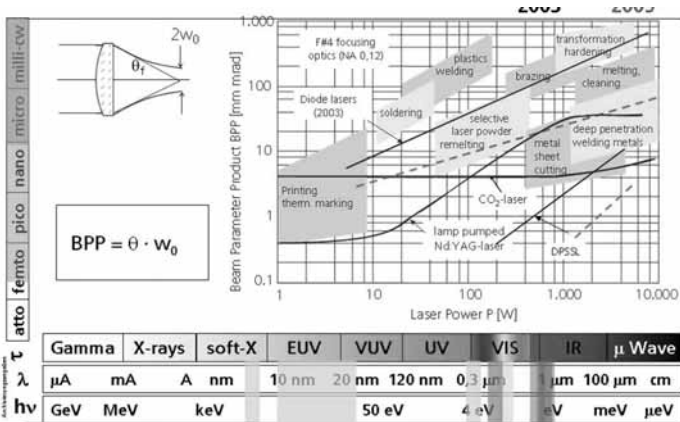


Abb. 2: Die Tendenz in der Entwicklung neuer Strahlquellen für neue Anwendungen ist gekennzeichnet durch höhere Strahlqualität (Strahlparameterprodukt $BPP = \text{Divergenzwinkel } \theta_f \times \text{Strahltaile } w_0$, mittlere Leistung $P [W]$, neue Wellenlängen vom weichen Röntgenbereich bis zum fernen Infrarot sowie gepulste Strahlquellen bis in die Zeitdomäne der Femtosekunden [10^{-15} Sekunden]).

Die Bauteilgeometrien, anfänglich im Millimeterbereich, haben sich heute derart gewandelt, dass sie ein Spektrum von der Nanophotonik (z. B. Strukturieren von Halbleitern bei 10 nm) bis in den Bereich des Schiffbaus (z. B. Schweißen von Blechen bis zu 30 mm Dicke) abdecken: Laseranwendungen von „Chips“ bis „Ships“.

2. Entwicklung der Laseranwendungen in der Medizin

Bereits ein Jahr nach dem Bau des ersten Rubinlasers im Jahr 1960 wurden diese Strahlquellen in der Ophthalmologie eingesetzt. Dabei spielten die Behandlung der Retina sowie des grauen und grünen Stars die größte Rolle. Die Verfügbarkeit von Rubinlasern, HeNe-Lasern und CO₂-Lasern, Argonlasern und Nd:YAG-Lasern mit sehr speziellen Strahlparametern und Eigenschaften ermöglichte eher zufällig Anwendungen, die teilweise spontan relativ gut und teilweise sehr schlecht funktionierten. Der Laser wurde dabei als ein Werkzeug betrachtet. Man realisierte unterschiedliche Wellenlängen, aber es fehlte an Infrastruktur, an Technologie und an Bewusstsein dafür, dass jede Anwendung eine spezielle Parameterauswahl der Strahlquellen erforderte. Dies gilt auch für Anwendungen in der Chirurgie, wo erste CO₂-Laser zur Behandlung von stark blutenden Organen eingesetzt wurden, in der Onkologie wie auch der Urologie. Tabelle 1 zeigt eine entsprechende Übersicht.

Erste Laseranwendungen im Bereich der Medizintechnik erfolgen unmittelbar nach Erfindung des Lasers in den sechziger Jahren. Aus wissenschaftlicher Historie gewachsene Strahlquellen erfüllten zufällig die Anforderungen der jeweiligen Behandlungsmethoden oder eben nicht. Ein systematisches Verfahren zum Finden einer Strahlquelle, die den Anforderungen aus den Behandlungsverfahren entsprach, existierte nicht.

Tab. 1: Erste Laseranwendungen im Bereich der Medizintechnik erfolgten unmittelbar nach Erfindung des Lasers in den sechziger Jahren. Aus wissenschaftlicher Historie gewachsene Strahlquellen erfüllten zufällig die Anforderungen der jeweiligen Behandlungsmethoden – oder eben nicht. Ein systematisches Verfahren zum Finden einer Strahlquelle, die den Anforderungen aus den Behandlungsverfahren entsprach, existierte nicht.

Lasertyp	entwickelt	erster medizinischer Einsatz
Rubin-Laser	1960	1961 Ophthalmologie 1963 Dermatologie
He-Ne-Laser	1961	1964 Biostimulanz
CO ₂ -Laser	1963	1965 Chirurgie
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

Dieses Vorgehen bezüglich der Entwicklung neuer Behandlungsmethoden mit Laserstrahlung war ebenso unsystematisch wie praktisch und nützlich. So entstand Ende der siebziger Jahre die Perspektive, mit Excimerlasern Hornhaut höchst präzise mit Strukturen im sub- μm - Bereich zu ablatieren. Das Verfahren wurde zunächst für Werbezwecke an menschlichen Haaren kommuniziert. Ein Sinn war dabei nicht gegeben, aber die durchaus übliche Verbreitung von faszinierenden Möglichkeiten des wissenschaftlichen Fortschritts erweckte die Aufmerksamkeit völlig anderer Disziplinen. So kam es hier zu der Konzeption, die in Russland entwickelte und mit Mikroskalpellen betriebene Laserkeratektomie zur Behandlung der Fehlsichtigkeit durch eine unmittelbare Strukturierung der menschlichen Hornhaut

am Auge zu verbessern. Die PRK (photorefraktive Keratektomie) war erfunden und entwickelte sich weiter zu LASIK (*laser in-situ keratomileusis*). Dieses Beispiel demonstriert ein weiteres Mal das hoch innovative, aber wenig systematische Vorgehen bei der Entwicklung neuer Laserverfahren für medizinische Anwendungen.

In der Zwischenzeit sind die Prozesse transparenter und die Entwicklungsabläufe systematischer geworden. Bei der LASIK beispielsweise bestand das größte Risiko nicht beim Laserabtrag selbst, der durch einen Excimerlaser mit endkonturangepasster Intensitätsverteilung erfolgte, sondern bei der mechanischen Abtrennung des „Flap“, also eines ca. 150 µm dicken Hornhautscheibchens, mittels eines linear oszillierenden Mikromessers (Abb. 3). Im Gegensatz zur PRK, bei der unter Zerstörung von Nervenepithel und Bowmanscher Membran die Hornhaut direkt an der Oberfläche strukturiert wird, bleiben bei der LASIK Epithel und Membran erhalten, da nach Ablösung des Flaps die Strukturveränderung gewissermaßen in der Hornhaut selbst vorgenommen und dann der Flap wieder geschlossen wird.

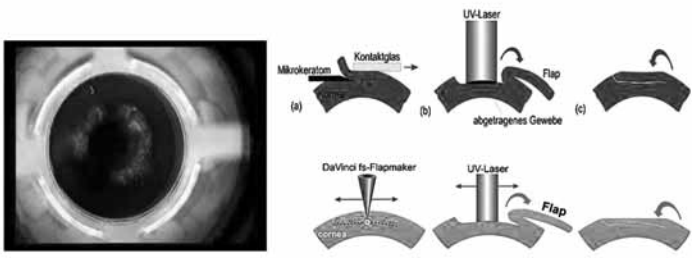


Abb. 3: Bei der LASIK mit fs-Lasern wird kein mechanisches Mikrotom zur Ablösung des Flaps eingesetzt. Die fs-Laserstrahlung wird in die Hornhaut fokussiert und als Linienraster gescannt. Auf diese Weise erfolgt eine „null-invasive“ Trennung des Flaps mit extremer Präzision im Bereich weniger µm³.

Das Risiko des mechanischen Schnittes ist nun jüngst ausgeschaltet worden, da der Schnitt nicht mehr mechanisch, sondern durch in die Hornhaut fokussierte Laserstrahlung erfolgt, die punktförmig gerastert eine Trennung der Hornhaut in der Tiefe ermöglicht. Auf diese Weise wird ein Schnitt ohne mechanischen Zugang ermöglicht. Quasi aus dem Inneren heraus und bei einer Auflösung im Bereich von wenigen Quadratmikrometern erfolgt eine höchst präzise Trennung des Flaps von der Hornhautstruktur, die dann – wie bei der PRK – mit einem Excimerlaser entsprechender Intensitätsverteilung bearbeitet wird. Diese Möglichkeit des quadratmikrometergenauen Bearbeitens wird nur durch jüngst entwickelte fs-Laser erreicht.

3. Laserablation mit ps- und fs-Lasern

Das Prinzip des gezielten inkrementellen Materialabtrages ist nicht neu. Der als Funkenerosion bezeichnete Prozess verwendet Strompulse im Bereich weniger mJ bei derart hohen Leistungen, dass lokal an der Stelle des überstehenden Funkens Material verdampft wird. Aufwendig bei diesem Prozess ist die hierfür nötige Negativ-Form aus einem Elektrodenmaterial, was im Vergleich zum Werkstück vernachlässigbar erosiv ist. Die Elektrode muss das Negativ der letztendlich zu erzielenden Geometrie beinhalten.

In den frühen siebziger Jahren wurde mit Pikosekunden auf dem Mikromaßstab ein Prozess demonstriert, den man heute als Ablation bezeichnet. Dabei wird Laserstrahlung mit derartig hoher Intensität lokal auf ein Werkstück projiziert, dass innerhalb weniger Pikosekunden Temperaturen von mehreren 1000° K entstehen. Der Werkstoff verdampft sozusagen unmittelbar. Bei der Bearbeitung mit noch kürzeren Pulsen im Bereich einiger Femtosekunden beginnt der Ablationsprozess sogar erst, nachdem der Laserpuls wieder

beendet ist. In Metall beispielsweise ist die zum Transfer der Energie – also für die Generierung makroskopischer Temperatur – benötigte Zeit länger, als der Laserpuls andauert. Bei derartigen Prozessen wird die Bearbeitungstiefe pro Puls nicht mehr durch die Wärmeleitung, sondern durch die optische Eindringtiefe der Laserstrahlung bestimmt. Bei Metallen und typischen Laserwellenlängen im Bereich $\leq 1 \mu\text{m}$ beträgt diese Eindringtiefe einige 100 nm. Entsprechend ist die Präzision des Abtrages pro Puls.

Abb. 4 zeigt den Vergleich eines heute standardmäßig mit Funkenerosion hergestellten Spritzgusswerkzeuges mit dem Ergebnis des CAD geführten Abtrags mit Laserstrahlung der Pulsdauer $t = 10 \text{ ps}$. Die örtliche Auflösung und Präzision ermöglicht die Herstellung solcher Werkzeuge ohne entsprechende Negativmatrizen in Zeiten, die (abhängig von der Oberflächentopologie und der Werkzeuggröße) um den Faktor 2 bis 5 kürzer sind als beim herkömmlichen Verfahren.

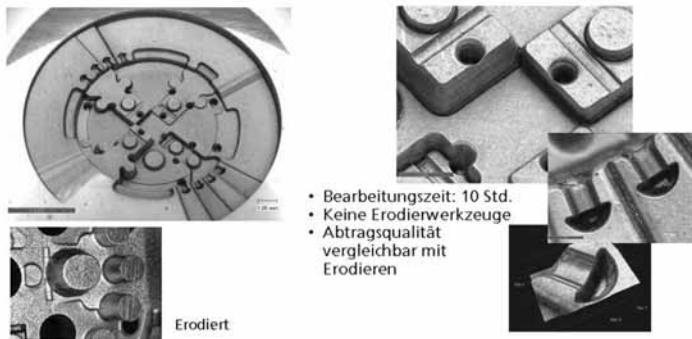


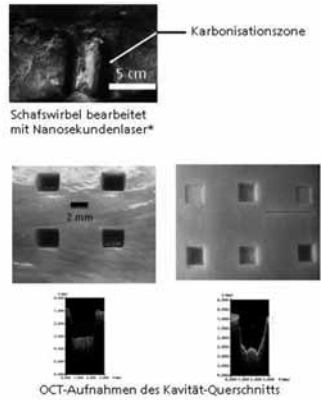
Abb. 4: Laserabtrag mit ps-Laserstrahlung im Vergleich zum funkenerosiven Verfahren; bei absolut vergleichbarer Präzision liegen die Bearbeitungszeiten beim Laserverfahren um den Faktor 2 bis 5 unter denen der konventionellen Technik. Diese Effizienz und Präzisionssteigerung wird ermöglicht durch die Entwicklung von ps- und fs-Lasern der Klasse mit einigen hundert Watt mittlerer Leistung.

Abtragsparameter

- Repetitionsrate $f = 1 \text{ kHz}$
- Pulsdauer $\tau = 25 \text{ ps}$
- Pulsenergie $E_p = 500 \text{ }\mu\text{J}$
- Puls-zu-Puls-Abstand $12,5 \text{ }\mu\text{m}$
- axiale Schrittweite $25 - 50 \text{ }\mu\text{m}$
- laterale Schrittweite $12,5 - 50 \text{ }\mu\text{m}$

Ergebnis

- keine thermischen Gewebeschädigungen an Wasser / Luft
- scharfe Abtragsränder



*Quelle: Rumpf, Kirchhoff-Institut, Universität Heidelberg
Dr. Lang, Orthopädische Klinik, UK Heidelberg

Abb. 5: Abtrag von Weich- und Hartgewebe mit ps-Laserstrahlung; bei einer mittleren Leistung von 1 W werden Abtragsraten von ca. $3 \text{ cm}^3/\text{h}$ erzielt. Mit der Verfügbarkeit von ps-Lasern im Bereich von 100 W kann 1 cm^3 Gewebe in weniger als einer Minute abgetragen werden. Dabei liegt die Präzision im Bereich weniger μm .

Der nahezu schmelzfreie Sublimationsabtrag beginnt materialabhängig bei Pulsdauern unterhalb ca. 10 ps. Mit der Entwicklung solcher Laser im mittleren Leistungsbereich mehrerer hundert Watt beginnt eine neue Ära des Ultrapräzisionsabtrages auch für organische und biologische Gewebe. Abb. 5 zeigt hierzu erste Laborergebnisse zum Abtrag von Weich- und Hartgewebe. Klar zu erkennen ist bei der Verwendung von Pulsdauern im Bereich von 25 ps die karbonfreie Bearbeitungszone. Zum Vergleich ist eine Abbildung der Bearbeitung mit Pulsdauern oberhalb von 1 ns dargestellt (Beispiel: Knochen). Klar zu erkennen ist die Karbonisierung und die inakzeptable Ausbildung der Bearbeitungsgeometrie hinsichtlich der erwünschten Präzision. Abb. 5 zeigt auch die Materialunabhängigkeit des Verfahrens. Präzision und Abtragsraten sind vergleichbar in Weichgewebe (Beispiel: Schweinehaut) und Hartgewebe (Beispiel: Tierknochen). Die zugehörigen geometrischen

Online-Analysen der Bearbeitungstiefe sind mit koaxial geführter lichttechnischer Analyse des Tiefenprofils aufgezeichnet (OCT – optical coherence tomography). Die Abtragsraten im gezeigten Beispiel liegen bei ca. $3 \text{ cm}^3/\text{h}$, mit einer mittleren Leistungen von ca. 1 Watt. Mit der Verfügbarkeit von ps-Lasern im Bereich von 100 Watt besteht somit bereits heute die Möglichkeit, 1 cm^3 Material in weniger als einer Minute mit entsprechender Präzision abzutragen.

Erste Anwendungen dieser Ablationsperspektive ergeben sich insbesondere in der Zahnbehandlung. Die Adaption von Pulslänge, Pulsdauer, Wellenlänge und Eindringtiefe an das Dentin bzw. das kariöse Zahnsubstrat ermöglicht mittlerweile die rissfreie Ablation bei extremer Präzision im Bereich weniger μm . Abb. 6 zeigt hierzu Versuche mit gescannter Laserstrahlung, die erstmals einen Materialabtrag im Zahnbereich ohne mechanische Wechselwirkung ermöglichen. Die hochrepetierenden Pulse (bis in den Megahertz-Bereich) werden automatisch flächenmäßig gescannt (im Beispiel: zirkuläre Geometrie), sodass der behandelnde Arzt sich auf die makroskopische Wirkung konzentrieren kann. Der Durchmesser des Bohrloches sowie die Abtragstiefe können dabei individuell geregelt werden.

In der Zwischenzeit wurden auch fs-Laser mit mittleren Leistungen im Bereich von 400 Watt im Labor demonstriert. In kompakter Bauweise und hoher technologischer Reife werden solche Strahlquellen in wenigen Jahren im kW-Bereich kommerziell verfügbar sein. Insbesondere für ablativ Aufgaben wird durch diese Entwicklung eine neue Ära der Ultrapräzisionsbearbeitung auch in der Medizin erwartet.

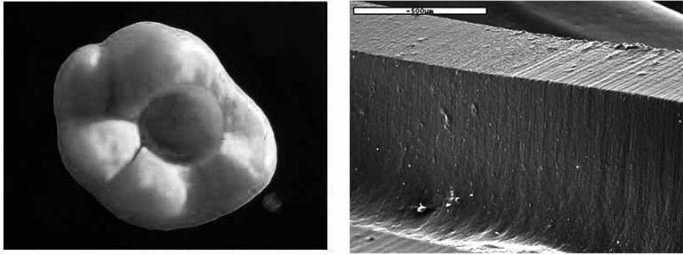


Abb. 6: Ablation von Zahns substrat mit ps-Laserstrahlung, die mit bis zu Megahertz repetierenden Pulse ermöglichen Abtragspräzisionen im μm -Bereich, bei parallel hoher Volumenrate von mehreren mm^3/m . Die Adaption von Wellenlänge, Pulsenergie und Pulsdauer ermöglicht rissfreie Bearbeitung durch automatisierte Scannerbewegung. Die Bearbeitung makroskopischer Endgeometrien in Kombination mit der Handführung des behandelnden Arztes wird somit erstmals ermöglicht.
Quelle: SIRONA

4. Ausblick

Seit vielen Jahren wird an hoch auflösenden molekülspezifischen Bearbeitungsverfahren mit Laserstrahlung in der medizinischen Therapie gearbeitet. Die PDT (photodynamische Therapie) ermöglicht heute insbesondere in der Dermatologie eine effiziente und krankheitsspezifische Behandlung auf molekularer Ebene. Allerdings ist wegen der äußerst begrenzten Eindringtiefe der heute verfügbaren Laser in menschliches Gewebe die Behandlung auf oberflächennahe Tumoren begrenzt.

Aus der allgemeinen technischen Entwicklung sind Anwendungen bekannt, mit denen die Wirkung von Laserstrahlung nur in sehr kleinen, durch die Fokusgeometrie gebündelter Laserstrahlung definierten Bereichen ermöglicht wird. Als Beispiel zeigt Abb. 7 eine Figur, die durch gescannte ps-Laserstrahlung in einen Glaswürfel appliziert wurde. Bei diesem Verfahren wird die Intensität der fokus-

sierten Laserstrahlung so dimensioniert, dass im Bereich weniger μm^3 im Glas eine Mikrodisruption erzeugt wird. Diese Mikrorisse streuen das Licht und werden dadurch sichtbar. Auf diese Weise wird Punkt für Punkt die gesamte Figur erzeugt. Da das Verfahren mit mehreren Megahertz Repetitionsrate arbeitet, sind die Bearbeitungsgeschwindigkeiten entsprechend hoch entwickelt.

In Analogie zu diesem Verfahren wären nicht nur minimalinvasive chirurgische Eingriffe denkbar, sondern es eröffnet sich die Perspektive der vollständig nicht-invasiven Operation. Dabei müsste ähnlich wie im oben beschriebenen Glasinnenmarkierungsverfahren Strahlung in den menschlichen Körper fokussiert werden, und die Intensität und Dosierung müssten dabei so gewählt werden, dass nur im Bereich des Fokus die gewünschte Wirkung, z. B. die gezielte Zerstörung einer Zelle oder von Zellbereichen, erreicht werden könnte. Diagnostik und Behandlung wären dabei synchron, sodass die Relativbewegungen der Organe und des Körpers kompensiert würden.

Die Perspektive der Entwicklung kohärenter oder mindestens extrem gut fokussierbarer Röntgenstrahlung in einem Quantenenergiebereich, für den biologisches Gewebe weitgehend transparent ist, also im Bereich 20–30 keV, erscheint bisher gleichzeitig visionär, fantastisch und unglaubwürdig. Hier beginnt jedoch heute die Zukunft, eine neue Ära medizinischer Therapie.



Abb. 7: Mit ps-Laserstrahl erzeugte Glasinnenmarkierung, die einzelnen Bildpunkte entstehen durch Mikrodisruptionen, die nur im Fokus der Laserstrahlung entstehen. Mit Repetitionsraten im Bereich mehrerer 100 kHz kann die Bearbeitungsgeschwindigkeit zu makroskopischen Mustern bereits heute skaliert werden.