

Laser in der Medizin

Gaby Hänggi, Zug, & Peter Felder, Zürich

Zusammenfassung

Die stetige Weiterentwicklung der Lasertechnologie hat in der medizinischen Therapie und Diagnostik in den letzten Jahren zu bemerkenswerten Fortschritten geführt. In der Chirurgie wird der Laser als lokalisierte Heizquelle zur Gewebeabtragung und zur Blutstillung verwendet. In Verbindung mit geeigneten Photosensibilisatoren wird Laserlicht bei der photodynamischen Therapie zur Behandlung von Tumoren eingesetzt. Gepulste Hochleistungslaser erlauben zudem durch Erzeugung von Schockwellen die Zertrümmerung verschiedener Steine im Körperinneren.

Lasers in medicine

In the past few years, the continuous development of laser technology has led to remarkable progress in medical therapy and diagnostics. Lasers are used in surgery as localised heat sources to achieve tissue removal and coagulation of surrounding blood vessels. Photodynamic therapy is a tumor treatment modality in which laser light is applied to activate suitable photosensitisers. Shock waves generated by means of pulsed high power lasers are used for the destruction of various types of intracorporeal stones.

1 LASERWIRKUNGEN

Das Wort **LASER** ist eine Abkürzung für «Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation» und bezeichnet das 1960 verwirklichte physikalische Prinzip der Lichtverstärkung durch erzwungene Emission von Strahlung. Mit Hilfe einer Laserquelle lässt sich ein Lichtstrahl hoher Intensität und spektraler Reinheit erzeugen, welcher zudem auf kleinste Flächen fokussiert werden kann. Die so erreichbaren hohen Energiedichten verbunden mit der Möglichkeit eines gepulsten Betriebs eröffneten dem Laser im Vergleich zu den konventionellen Lichtquellen neuartige Anwendungen in weiten Bereichen der Technik. Seit Theodore H. Maimans erstem Rubinlaser wurden zahlreiche andere Lasertypen entwickelt, wobei als optische Verstärkungsmedien neben Kristallen, Gläsern und Halbleiterstrukturen auch Gasgemische sowie Farbstofflösungen zur Anwendung kommen. Die Wahl des Lasermediums bestimmt die Wellenlänge und Intensität des ausgestrahlten Lichtes in entscheidendem Masse (Tab. 1). Für den medizinischen Einsatz werden die verschiedenen Wechselwirkungen des Lichtes mit biologischem Material, welche nicht nur von den physikalischen Laserparametern, sondern auch von den optischen Eigenschaften des Gewebes abhängen, ausgenützt (Abb. 1). Neben der schon lange bekannten photothermischen Laserwirkung haben in der Zwischenzeit auch photochemische Prozesse sowie die Erzeugung von Schockwellen nach vorgängiger Plasmabildung für die medizinische Anwendung an Bedeutung gewonnen.

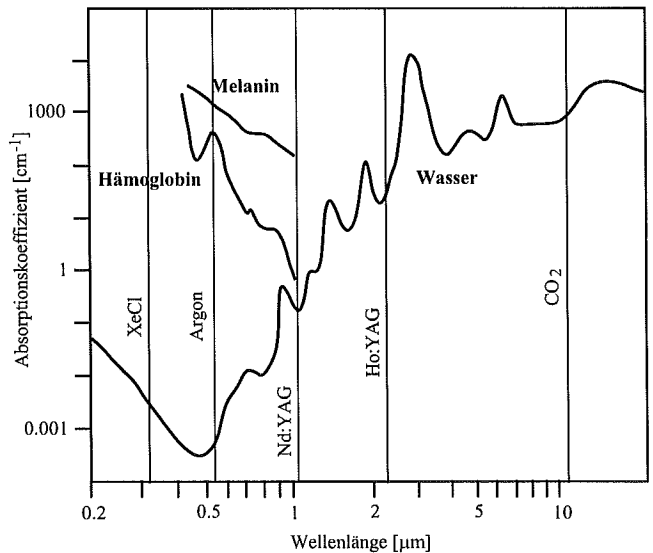


Abb. 1. Absorptionsspektren von Wasser, Hämoglobin und Melanin.

Fig. 1. Absorption spectra of water, hemoglobin and melanin.

2 LASER IN DER CHIRURGIE

In der heutigen Chirurgie werden Laser nach wie vor hauptsächlich als Skalpelle und für die Blutstillung verwendet, wobei die vom Laserstrahl erzeugte Hitze zur Gewebeerstörung ausgenützt wird. Bei der Lichtabsorption durch das im Gewebe enthaltene Wasser oder anderer Substanzen, wie

Tab. 1. Medizinische Laseranwendungen.

Tab. 1. *Medical laser applications.*

Laser	Spektralbereich	Wellenlänge [nm]	Hauptsächliche Anwendung
CO ₂	Infrarot	~ 10 600	Chirurgie
Ho:YAG ¹	Nahes Infrarot	~ 2100	Chirurgie, Ophthalmologie, Lithotripsie
Nd:YAG ¹	Nahes Infrarot	1066	Chirurgie, Ophthalmologie, Lithotripsie
Diodenlaser ²	Nahes Infrarot – sichtbarer Bereich	~ 800 800–600	Chirurgie Photodynamische Therapie
Farbstofflaser ³	Sichtbarer Bereich	800–500 800–600	Lithotripsie Photodynamische Therapie
Excimer: ⁴ XeCl ArF	Ultraviolett Ultraviolett	308 193	Angioplastie Ophthalmologie

¹ Holmium- bzw. Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser.

² Festkörperlaser mit dotierten Halbleiterschichten, z. B. Indium-Gallium-Arsen-Phosphat.

³ Flüssigkeitslaser mit fluoreszierenden Farbstoffen (z. B. Rhodamin) in einem Lösungsmittel.

⁴ Gaslaser mit Edelgas-Halogen-Gemischen.

Hämoglobin oder Melanin, wird das entsprechende Molekül zunächst in einen angeregten Zustand versetzt. Bei der nachfolgenden Rückkehr in einen tieferliegenden Energiezustand wird die frei werdende Energie ins umliegende Gewebe abgegeben, was zu dessen Erwärmung führt. Licht mit einer Wellenlänge im infraroten Spektralbereich, wie dasjenige des **CO₂-Lasers**, wird durch die Gewebeflüssigkeit so stark absorbiert, dass die Strahlung nur Millimeterbruchteile ins Gewebe eindringen kann und somit zu einer selektiven Verbrennung oder auch Verdampfung an der bestrahlten Oberfläche führt. Aufgrund dieser Absorptionseigenschaften kann je nach Strahlfokussierung eine flächenhafte Abtragung oder ein in die Tiefe gehender Schnitt vorgenommen werden. Die im nahen Infrarot liegende Strahlung des **Ho:YAG-Lasers**, welche durch das im Gewebe enthaltene Wasser ebenfalls sehr gut absorbiert wird, eignet sich zur Übertragung durch dünne **Lichtfaserleiter**. Daher kann diese Laserstrahlung unter Verwendung eines Katheters an schwer zugängliche Stellen im Körperinneren geleitet werden, was mit dem CO₂-Laser nicht möglich ist. Die noch kürzerwelligere Infrarotstrahlung des **Nd:YAG-Lasers** wird hingegen vom Gewebe nur schwach absorbiert, womit sich eine wesentlich höhere Eindringtiefe ergibt. Die relativ geringe Erwärmung der Randzonen des bestrahlten Gebietes führt zu einer Koagulation der angrenzenden Blutgefässe. Aus diesem Grunde er-

laubt der Nd:YAG-Laser die Behandlung grossvolumiger krankhafter Veränderungen unter gleichzeitiger Vermeidung von starken Blutungen.

Obwohl die verschiedenen Lasertypen das herkömmliche Skalpell in absehbarer Zeit nicht ersetzen werden, konnten sie sich doch bereits in allen Gebieten der Chirurgie bewähren. Ein wichtiger Vorteil des Lasers liegt darin, dass eine äusserst selektive und präzise Behandlung von bestimmten Organen oder Körperregionen ohne Verletzung benachbarter Strukturen und mit relativ geringem Blutverlust möglich ist. Die weitaus grösste Bedeutung besitzt die Lasertechnik zurzeit für die Entfernung von Tumoren, da krankhaft verändertes Gewebe gezielt durch schichtweises Verdampfen abgetragen werden kann.

Als neue chirurgische Anwendung wird gegenwärtig die **Laserangioplastie** erprobt, bei welcher die als Plaques bezeichneten arteriosklerotischen Ablagerungen in Blutgefässen mit Hilfe eines über eine Lichtfaser geleiteten Laserstrahls entfernt und so die normale Zirkulation wiederhergestellt wird. Für dieses Verfahren eignet sich der **XeCl-Excimer-Laser**, dessen intensive Strahlungspulse im ultravioletten Spektralbereich eine effiziente Entfernung der kalkhaltigen Plaques erlauben. Die nicht-invasive Laserangioplastie wäre vor allem für die Öffnung der Herzkranzgefässe als Alternative zur Bypass-Operation von Bedeutung.

Der **Argonionen-Laser** stellt in der **Augenheilkunde** bereits seit einigen Jahren ein Routineinstrument dar. Das von diesem Laser ausgestrahlte grüne Licht, welches den Glaskörper des Auges ungehindert durchtritt, führt aufgrund der starken Absorption durch das dunkelbraune Melaninpigment in der Netzhaut zu einer lokalisierten Koagulation. Die klinischen Anwendungen dieser Netzhautkoagulation liegen in der Vorbeugung und Behandlung der Netzhautablösung, der Therapie von Gefässerkrankungen sowie der Zerstörung von kleinen Tumoren. Beim sogenannten Nachstar, einer Trübung, welche sich gelegentlich nach Implantation einer künstlichen Linse auf der dahinterliegenden Membran ausbildet, kann heute mit einem gepulsten Nd:YAG-Laser in einer ambulanten Operation die Sehkraft stark verbessert werden. Durch Fokussierung des Laserstrahls wird hinter der Hornhaut und der künstlichen Linse ein enger Brennfleck ausgebildet. An dieser Stelle höchster Lichtintensität werden bei jedem Laserpuls kurzfristig so hohe Temperaturen erreicht, dass eine explosionsartige Zerstörung des getrübbten Gewebes stattfindet. Noch am Beginn der klinischen Erprobung steht ein sehr vielversprechendes Verfahren zur Korrektur von Sehfehlern durch **Modellieren der Hornhautoberfläche**. Bei dieser Methode wird die Hornhaut durch wieder-

holtes Abtragen von sehr dünnen, ringförmigen Schichten mit einer im voraus berechneten Form versehen. Diese Modellierung wird mit Hilfe eines durch eine geeignete Maske tretenden, gepulsten **ArF-Excimerlasers** vorgenommen, dessen harte Ultraviolettstrahlung vom Hornhautgewebe sehr gut absorbiert wird.

3 PHOTODYNAMISCHE THERAPIE

Die photodynamische Therapie ist eine spezielle Art der Tumorbehandlung, bei der eine lichtempfindliche Substanz, ein sogenannter **Photosensibilisator**, mittels Laserstrahlung geeigneter Wellenlänge in einen cytotoxisch aktiven Wirkstoff umgewandelt wird. Dieser Prozess beruht auf der Lichtabsorption der im Tumorgewebe angereicherten Sensibilisatormoleküle, welche die aufgenommene Energie anschließend auf benachbarte Sauerstoffmoleküle übertragen. Der aktivierte Sauerstoff (Singulett-Sauerstoff) zeigt eine stark cytotoxische Wirkung und führt zur Zerstörung der Tumorzellen. Die therapeutische Wirkung dieser Behandlung lässt sich nicht nur durch die Art und Menge des verabreichten Photosensibilisators, sondern auch durch die Wellenlänge und Intensität des Laserlichtes sowie durch die Bestrahlungsdauer kontrollieren. Die optimale Wellenlänge hängt sowohl vom Absorptionsspektrum des Sensibilisators als auch von der gewünschten Eindringtiefe ab. Gegenwärtig werden für die photodynamische Therapie mit den zurzeit im Handel befindlichen Photosensibilisatoren hauptsächlich Farbstofflaser mit einer Emissionswellenlänge um 630 nm benutzt.

Als Photosensibilisator wurde anfänglich ein intravenös verabreichbares Gemisch von **Hämatoporphyrinderivaten** verwendet, das jedoch lediglich geringe Tumorselektivität aufweist. Die relativ hohe Konzentration dieser Substanzen im Normalgewebe führt zu einer allgemeinen Lichtempfindlichkeit, so dass sich der Patient während zirka vier Wochen nicht dem Tageslicht aussetzen darf. Zusätzlich ergibt sich durch die niedrige Tumorselektivität das Risiko von unerwünschten photochemischen Reaktionen im gesunden Gewebe. Um diese Nebenwirkungen zu verhindern, wird zunehmend die photoinaktive **δ -Aminolävulinsäure**, welche sich durch verbesserte Tumorselektivität auszeichnet, eingesetzt. Innerhalb der Tumorzellen, die eine drastisch erhöhte Metabolisierungsrate aufweisen, entsteht aus δ -Aminolävulinsäure in mehreren schnell verlaufenden Reaktionsschritten das hochgradig photoaktive **Protoporphyrin IX** (Abb. 2), welches anschliessend in einer langsam verlaufenden Reaktion zu **Häm** umgewandelt wird. Das auf diese

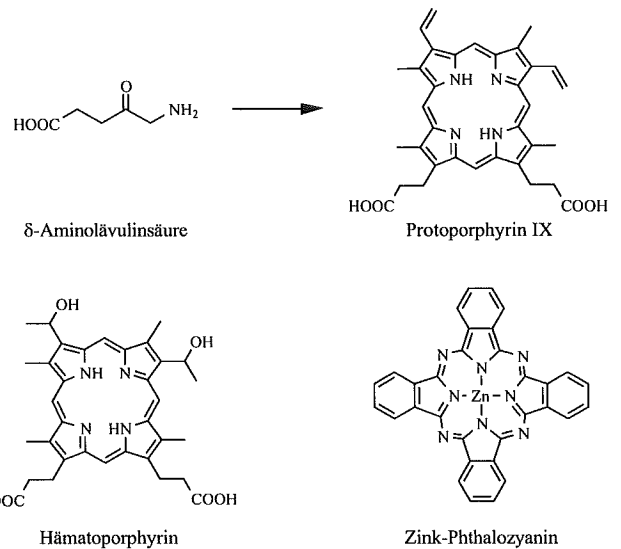


Abb. 2. Photosensibilisatoren für die photodynamische Therapie.
Fig. 2. Photosensitizers used in photodynamic therapy.

Weise in den Krebszellen angereicherte Protoporphyrin wird nun mittels Laserbestrahlung aktiviert, worauf die Tumorzellen unter weitgehender Schonung des gesunden Gewebes zerstört werden. Durch den endoskopischen Einsatz von Lasern, welcher die präzise und homogene Bestrahlung in Hohlorganen ermöglicht, kann der Anwendungsbereich der photodynamischen Therapie erweitert werden. Gegenwärtig wird diese Therapie mit intravenös verabreichten Photosensibilisatoren bei kleinen Lungen-, Blasen- und Speiseröhrentumoren, die sich in einem frühen Stadium befinden, erfolgreich eingesetzt.

Um die Selektivität der photodynamischen Therapie weiter zu verbessern, wurden in den letzten Jahren verschiedene Porphyrinderivate sowie mehrere andere, chemisch unterschiedliche Photosensibilisatoren untersucht. Als sehr geeigneter Farbstoff erwies sich das **Zink-Phthalocyanin** (Abb. 2), welches in Liposomen verkapselt, intravenös appliziert werden kann. Da das Absorptionsmaximum dieser bevorzugt von Tumorzellen aufgenommenen Substanz im Vergleich zu anderen Sensibilisatoren bei höherer Wellenlänge liegt, kann die Behandlung mit längerwelligem Laserlicht vorgenommen werden, wodurch tieferliegende Gewebeschichten ebenfalls erreicht werden. Liposomales Zink-Phthalocyanin wird zurzeit für die Anwendung bei zahlreichen Tumorerkrankungen von Hohlorganen, wie beispielsweise des Rachens, der Luftröhre, der Bronchien, des Magen-Darm-Traktes und der Blase klinisch getestet.

Eine alternative Möglichkeit der photodynamischen Therapie liegt in der **oberflächlichen Anwendung** von δ -Aminolävulinsäure.

nolävulinsäure zur Behandlung verschiedener Hauttumoren. Da die Substanz äusserst leicht durch die geschädigte Epidermis dringt, aber nur sehr beschränkt in normale Hautzellen gelangt, kann das Tumorgewebe sehr selektiv zerstört werden. Da sich die δ -Aminolävulinsäure jedoch nur ungenügend im tiefliegenden Tumorgewebe anreichert, eignet sich diese Behandlung lediglich für flache, oberflächliche Hauttumoren.

Die Lichtanregung eines Sensibilisators führt aber nicht nur zu den für die photodynamische Therapie erwünschten photochemischen Prozessen, sondern auch zur Emission von Fluoreszenzlicht. Dieser Effekt wird bei der **photodynamischen Diagnostik** zur Früherkennung verschiedener Tumoren ausgenutzt. Nach intravenöser Verabreichung eines geeigneten Sensibilisators wie beispielsweise von Hämato-porphyrinderivaten erfolgt, gegebenenfalls unter Verwendung eines Glasfaserlichtleiters, eine Bestrahlung mit schwachem Laserlicht. Mit Hilfe eines hochempfindlichen Lichtdetektors wird gleichzeitig nach der charakteristischen laserinduzierten Fluoreszenz des im Tumorgewebe angereicherten Farbstoffes gesucht. Nach erfolgreicher Lokalisierung des krankhaften Gewebes kann durch Bestrahlung mit Laserlicht höherer Intensität und allenfalls anderer Wellenlänge eine photodynamische Therapie des Tumors durchgeführt werden.

4 LASERINDUZIerte STEINZERTRÜMMERUNG (LITHOTRIPSIE)

Dank der Einführung des Lasers hat im letzten Jahrzehnt in der Urologie ein grundlegender Wandel in der Therapie von Nierensteinen stattgefunden. Der traditionelle chirurgische

Eingriff kann heute nicht nur durch äusserlich anwendbare Schockwellentherapien, sondern oftmals auch durch die endoskopisch einsetzbare laserinduzierte Lithotripsie ersetzt werden. Bei dieser Methode werden über ein durch die Harnröhre eingeführtes dünnes Glasfasersystem sehr kurze Laserpulse an die Oberfläche des entsprechenden Festkörpers geleitet. Die Absorption dieser Strahlung an der Steinoberfläche bewirkt eine starke lokale Temperaturerhöhung, welche zur Bildung eines Plasmas führt. Das sich mit Überschallgeschwindigkeit ausdehnende Plasma erzeugt eine Schockwelle, durch deren Druck der Stein in kleine, spontan abgangsfähige oder direkt aus dem Körper ausspülbare Teilchen zerlegt wird. Als Folge der Temperaturerhöhung verdampft ausserdem eine kleine Menge der Flüssigkeit, die den Stein umgibt. Der sich ausdehnende Dampf führt ebenfalls zu einem Druckanstieg, wodurch eine zweite Schockwelle entsteht, die eine weitere Zertrümmerung des Steins bewirkt. In der klinischen Anwendung werden gegenwärtig für die laserinduzierte Schockwellenlithotripsie hauptsächlich gepulste Farbstofflaser (Tab. 1), aber auch der Nd:YAG-Laser eingesetzt.

5 AUSBLICK

In den nächsten Jahren wird eine weitere und sehr bedeutende Zunahme des medizinischen Einsatzes von Lasern erwartet. Dies liegt einerseits an der Einführung von neuen Laserverfahren, welche sich zurzeit noch in der klinischen Erprobung befinden. Andererseits ergeben sich durch die Entwicklung kompakter und vielseitig einsetzbarer Laser, wie beispielsweise der **Diodenlaser** (Tab. 1), verschiedene neuartige Anwendungsmöglichkeiten.

Dr. Gaby Hänggi, Anorganisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, 8057 Zürich

PD Dr. Peter Felder, Physikalisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, 8057 Zürich